„Synthese von Caronaldehyd"

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Michael Hirthammer

aus Düsseldorf

1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536512_0019

„Synthese von Caronaldehyd"

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Michael Hirthammer

aus Düsseldorf

1984

Tag der mündlichen Prüfung: 4. Juni 1984

Dekan	: Prof. Dr. J. Strähle
1. Berichterstatter	: Prof. Dr. M. Hanack
2. Berichterstatter	: Prof. Dr. G. Häfelinger

Meinen Eltern

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Organische Chemie der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen unter Anleitung von Prof. Dr. M. Hanack angefertigt, dem ich für seine Unterstützung danke.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Vorbemerkungen	1
1.2	Die Sulfonylgruppe	1
1.2.1	Bindungsverhältnisse	1
1.2.2	Physikalische Eigenschaften	3
1.3	α-Sulfonylcarbanionen	4
1.4	Synthese von Sulfonen	9
1.5	Chrysanthemumsäuresynthesen mit Hilfe von Sulfonen	12
1.6	Caronaldehyd	15
2.	Aufgabenstellung	16
3.	Ergebnisse	18
3.1	Vorbemerkungen	18
3.1.1	Reaktionsverhalten offenkettiger α-Sulfonylacetale	18
3.1.2	Reaktionsverhalten cyclischer α-Sulfonylacetale	21
3.1.2.1	Synthese von 2-(p-Tolylsulfonylmethyl)-1,3-dioxolan (14b)	21
3.1.2.2	Umsetzung von 2-(p-Tolylsulfonylmethyl)-1,3-dioxolan (14b) mit Base und Abfangreagenzien	24
3.2	Reaktion von Phenylsulfonylacetonitril (5a) mit Acrylsäurederivaten	27
3.2.1	Phenylsulfonylacetonitril (5a)	27
3.2.1.1	Synthese von Phenylsulfonylacetonitril (5a)	27
3.2.1.2	Eigenschaften des Phenylsulfonylacetonitrils (5a)	28

3.2.2 Umsetzung von Phenylsulfonylacetonitril (5a) mit 3-Methylacrylsäureethylester (6b) 30
3.2.3 Umsetzung von Phenylsulfonylacetonitril (5a) mit 3,3-Dimethylacrylsäureethylester (6c) 33
3.2.4 Umsetzung von Phenylsulfonylacetonitril (5a) mit Acrylsäureethylester (6a) 39
3.3 Cyclisierungsversuche von 4-Cyan-3,3-dimethyl-4-phenylsulfonyl-butansäureethylester (22c) 40
3.4 Reaktion von Phenylsulfonylessigsäureester (5b,5c) mit 3,3-Dimethylacrylnitril (31) 44
3.4.1 Synthese und Eigenschaften der Phenylsulfonylessigsäureester (5b,5c) 44
3.4.2 Reaktion des Phenylsulfonylessigsäureethylesters (5b) mit 3,3-Dimethylacrylnitril (31) 45
3.4.3 Reaktion von Phenylsulfonylessigsäuremethylester (5c) mit 3,3-Dimethylacrylnitril (31) 50
3.5 4-Cyan-3,3-dimethyl-4-halogen-4-phenylsulfonyl-butansäureethylester (35) 55
3.5.1 4-Brom-4-cyan-3,3-dimethyl-4-phenylsulfonyl-butansäureethylester (35a) 56
3.5.1.1 Synthese von 35a 56
3.5.1.2 Cyclisierung von 35a 59
3.5.2 Cyclisierung von 4-Chlor-4-cyan-3,3-dimethyl-4-phenylsulfonyl-butansäureethylester (35b) 69
3.6 Darstellungsversuche von 4-Cyan-2,4-dibrom-3,3-dimethyl-4-phenylsulfonyl-butansäureethylester (41) 71

3.7 Umsetzung von 35a mit Natriumcyanid und Silberacetat 73
3.8 Einführung einer Methylgruppe in die 4-Stellung von Sulfon 22 74
3.8.1 Darstellung von 4-Cyan-3-methyl-4-phenylsulfonyl-pentansäureethylester 75
3.8.2 Darstellung von 4-Cyan-3,3-dimethyl-4-phenylsulfonyl-pentansäureethylester (43b) 76
3.8.3 Umsetzung der Sulfone 43a und 43b mit Basen 77
3.9 Darstellungsversuche von 4-Cyan-3,3-dimethyl-1-ethoxycarbonyl-4-phenylsulfonyl-butansäureethylester (46) 79
3.9.1 Eigenschaften des Isopropylidenmalonsäurediethylesters (47) 80
3.9.2 Umsetzung von Phenylsulfonylacetonitril (5a) mit Isopropylidenmalonsäurediethylester (47) 81
4. Cyclisierung durch Einführung einer Abgangsgruppe in die Olefinkomponente 86
4.1 Umsetzung von Phenylsulfonylacetonitril (5a) mit α-Chloracrylnitril (59) 88
4.2 Umsetzung von Phenylsulfonylacetonitril (5a) mit 2-Brom-3-methylacrylsäureethylester (61a) 90
4.3 Umsetzung von Phenylsulfonylacetonitril (5a) mit 2-Brom-3,3-dimethylacrylsäureethylester (61b) 94
5. Umsetzung von Phenylsulfonylessigsäurederivaten mit Aceton 98

5.1 Synthese von 3-Methyl-2-phenylsulfonyl-buten-2-säurenitril (27) 99
5.2 Eigenschaften von Vinylsulfiden, -sulfoxiden und -sulfonen 100
5.3 Umsetzung von Phenylsulfonylacetonitril (5a) mit 27 103
6. Synthese von Caronaldehyd (4) 106
6.1 Abspaltung des Phenylsulfinatrestes aus 2-Cyan-3,3-dimethyl-2-phenylsulfonyl-cyclopropan-1-carbonsäureethylester (36b) 106
6.2 Darstellung des Caronaldehyds (4) aus 2-Cyan-3,3-dimethyl-cyclopropan-1-carbonsäuremethylester (26) 109
7. Zusammenfassung 110

Experimenteller Teil

8. Synthesen 116
8.1 2-(Chlormethyl)-1,3-dioxolan (17a) 116
8.2 2-(Phenylsulfonyl-methyl)-1,3-dioxolan (14a) 117
8.3 3-(2-(p-Tolylsulfonyl) ethenoxy)-propanol (12b) 119
8.4 4-Cyan-4-phenylsulfonyl-butansäureethylester (22a) 121
8.5 4-Cyan-3-methyl-4-phenylsulfonyl-butansäure-ethylester (22b) 123
8.6 4-Cyan-3,3-dimethyl-4-phenylsulfonyl-butan-säureethylester (22c) 125
8.7 4-Brom-4-cyan-3,3-dimethyl-4-phenylsulfonyl-butan-säureethylester (35a) 127

8.8 4-Chlor-4-cyan-3,3-dimethyl-4-phenylsulfonyl-butansäureethylester (35b) 128
8.9 Phenylsulfonylacetpiperidid (34) 130
8.10 3,3-Dimethyl-2-(methyl-(1-cyan-1-phenylsulfonyl)-acrylsäureethylester (63) 131
8.11 3-Methyl-2-phenylsulfonyl-buten-2-säurenitril (27) 134
8.12 2-Phenylsulfonyl-propansäurenitril (45) 135
8.13 4-Cyan-3-methyl-4-phenylsulfonyl-pentansäureethylester (43a) 136
8.14 4-Cyan-3,3-dimethyl-4-phenylsulfonyl-pentansäureethylester (43b) 138
8.15 1,2-Dicyan-1-phenylsulfonyl-cyclopropan (60a) 139
8.16 1,2-Dicyan-3,3-dimethyl-1-phenylsulfonyl-cyclopropan (60b) 141
8.17 2-Cyan-3-methyl-2-phenylsulfonyl-cyclopropan-1-carbonsäureethylester (36a) 143
8.18 2-Cyan-3,3-dimethyl-2-phenylsulfonyl-cyclopropan-1-carbonsäureethylester (36b) 144
8.19 2-Cyan-3,3-dimethyl-cyclopropan-1-carbonsäuremethylester (26a) 146

9. Literatur und Anhang 149

Abkürzungen

Å	Angström
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ausb.	Ausbeute
Bu	Butyl
D	Debye
DME	Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
Et	Ethyl
GC/MS	Kopplung eines Gaschromatographen mit einem Massenspektrometer
h	Stunde
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid
IR	Infrarotspektroskopie
Lsgm.	Lösungsmittel
Me	Methyl
MS	Massenspektroskopie
n-BuLi	n-Butyllithium
NMR	Kernresonanzspektroskopie
Pa	Pascal
PE	Petrolether
Ph	Phenylrest
RT	Raumtemperatur
Sdp.	Siedepunkt
T	Temperatur
THF	Tetrahydrofuran
verd.	verdünnt

Theoretischer Teil

1. Einleitung

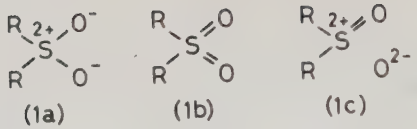
1.1 Vorbemerkungen

In ihrer Funktion sowohl als aktivierende Gruppen mit einem starken -I -Effekt[1] als auch als Abgangsgruppen[2] stellen Sulfonylverbindungen nützliche Synthesebausteine in der organischen Chemie dar. Durch die Wahl geeigneter Substituenten am Sulfonylrest (Alkyl, Aryl, Perfluoralkyl) können die elektronischen Verhältnisse in einem Molekül gezielt verändert und so Einfluß auf den Reaktionsablauf ausgeübt werden.

1.2 Die Sulfonylgruppe

1.2.1 Bindungsverhältnisse

In den ersten Jahrzehnten dieses Jahrhunderts stand die Beschreibung der Bindungsverhältnisse in Sulfoxiden und Sulfonen durch immer wieder neu entwickelte Theorien der chemischen Bindung im Brennpunkt der Diskussionen. Eine Vielzahl von Beschreibungsversuchen wurden gemacht (Strukturen 1a-1c), die den partiellen Doppelbindungscharakter der Schwefel-Sauerstoff Bindung in Sulfoxiden und Sulfonen herausstellen sollten. Doch erst unter dem Einfluß der Oktettregel erlangte die semipolare Bindung (1a) weithin Anerkennung[3,4,5].



(1a) (1b) (1c)

Abbildung 1 Beschreibungsversuche der Bindung in Sulfonen

Nach der Veröffentlichung der Arbeiten von CRAIG[6] in den Jahren 1954 und 1956 schwand die Abneigung gegen Strukturen, die eine Beteiligung der d-Orbitale voraussetzten. CRAIG brachte das Konzept der Orbitalkontraktion unter dem Einfluß von Ladung in die Diskussion ein. Infolge dieser Überlegungen erscheint es angebracht, die Sulfonylgruppe als ein Resonanz-Hybrid zwischen den Strukturen (1a) und (1b) zu beschreiben. Dies bedeutet soviel, daß die Schwefel-Sauerstoff Bindung als Doppelbindung betrachtet werden soll, wie auch bei vergleichbaren Kohlenstoff-Sauerstoff Bindungen in Aldehyden oder Ketonen.

Bewiesen werden kann die Existenz einer Doppelbindung letztendlich jedoch nur durch experimentelle Daten. Sie wurden 1960 von CILENTO[7] veröffentlicht und bestätigen das Resonanz-Hybrid durch Analysen des Bindungscharakters mit Hilfe von Bindungslängen, Dipolmomenten und Schwingungsfrequenzen.

Welche der beiden fünf d-Orbitale für eine π-Bindung günstig sind, wurde von Moffitt in einer Symmetrieanalyse untersucht[3].

Nach dem Moffitt-Modell bildet Schwefel 4 σ-Bindungen mittels sp^3-Hybridorbitalen und 2 π-Bindungen mit Hilfe zweier 3d-Orbitale. Dabei handelt es sich um das d_{xz}- und das d_{xy}-Orbital, wenn man ein Koordinatensystem zugrunde legt, in dem die SO_2-Gruppe in der yz-Ebene fixiert ist.

1.2.2 Physikalische Eigenschaften[8)]

Über die Größe des Dipolmomentes, als ein Maß für die Polarität einer Bindung, konnte der Schwefel-Sauerstoff Bindung eine höhere Polarität als der Kohlenstoff-Sauerstoff Bindung zugeschrieben werden ($CH_3SO_2CH_3$, 3.22 D; CH_3COCH_3, 2.88 D). Diese erhöhte Polarität bleibt nicht ohne Einfluß auf die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindungsklasse.

Sulfone sind meist hochsiedende Flüssigkeiten oder kristalline Verbindungen mit Schmelzpunkten, die weit über denen vergleichbarer Ketone liegen (siehe Tabelle 1).

R	R'	X=SO_2	X=CO	Δ[°C]
CH_3	CH_3	109	-95	204
C_6H_5	C_6H_5	128	48	80
p$CH_3C_6H_5$	p$CH_3C_6H_5$	158	95	63
$C_6H_5CH_2$	$C_6H_5CH_2$	150	35	115

Tabelle 1 Vergleich der Schmelzpunkte (°C) von Sulfonen und Ketonen

Sie weisen mit wenigen Ausnahmen eine hohe thermische Stabilität auf und lösen sich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln. Nur Sulfone von kleinem Molekulargewicht zeigen geringe Löslichkeit in Wasser.

Im IR-Bereich zeigen sie zwei charakteristische Schwingungen, mit deren Hilfe sie auch von den Sulfinaten unterschieden werden können. Bei 1300-1350 cm^{-1} liegt die Resonanzfrequenz für die asymmetrische SO_2-Valenzschwingung und bei 1120-1160 cm^{-1} die der symmetrischen SO_2-Valenzschwingung. In diesem Bereich zeigt das IR-Spektrum intensive, oft breite Banden. Die asymmetrische SO_2-Schwingung der Sulfone fehlt in Sulfinaten und stattdessen ist eine sehr intensive Absorptionsbande der O-SO-Gruppe bei 1100 cm^{-1} zu beobachten[9]. Die Scheren-Schwingung zwischen 610 und 545 cm^{-1} ist ohne praktische Bedeutung.

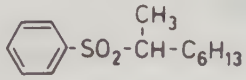
1.3 α-Sulfonylcarbanionen

Auch bei der Stabilisierung von Yliden des allgemeinen Typs 2, wobei Z ein Element der 3. Periode (S, P etc.) in verschiedenen Oxidationsstufen sein kann, wird eine d_π-p_π-Orbitalüberlappung bei der Stabilisierung diskutiert.

2

Solche funktionellen Gruppen sind befähigt, negative Ladungen, zum einen durch induktive Effekte zum anderen durch Beteiligung der d-Orbitale, zu stabilisieren[5,10].

Erste Anzeichen, daß Carbanionen, wenn sie durch funktionelle Gruppen mit Elementen der 3. Periode stabilisiert werden, andere Eigenschaften besitzen als solche, deren Stabilisierung hauptsächlich durch d-Orbitaldelokalisierung erfolgt, wurden beim optisch aktiven 2-Octyl-(phenyl)-sulfon (3) gefunden.

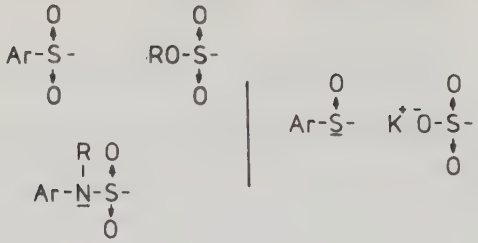


3

Dieses Sulfon 3 unterliegt einem basenkatalysierten Wasserstoff-Deuterium Austausch, der mit sehr hoher Retentionsrate erfolgt. Sogar in Lösungsmitteln mit hohen Dielektrizitätskonstanten konnten diese Beobachtungen bestätigt werden[11]. Untersuchungen ähnlicher Verbindungen zeigen deutlich einen hohen HD- Austausch im Verhältnis zur Racemisierung. Beim Vergleich mit Schwefelverbindungen, in denen das Heteroatom in einer anderen Oxidationsstufe vorliegt, stellt man fest, daß diese stärkerer Racemisierung unterliegen. Zwei Gruppen lassen sich unterscheiden [11b] (siehe Schema 1).

Eine Asymmetrie des Carbanions wird bei Bindung zweier unsubstituierter Sauerstoffatome an den Schwefel erzeugt. Bei der Bindung von einem oder drei unsubstituierten Sauerstoffatomen ist keine Beeinflussung der Symmetrie zu beobachten. Auch eine

negative Ladung an einem Sauerstoffatom hat keine Bedeutung.

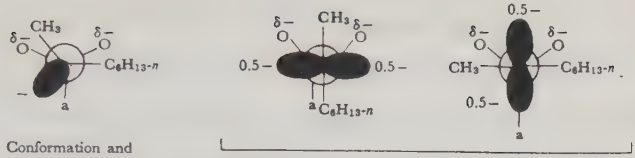


Schema 1

Faßt man das Datenmaterial zusammen so deutet alles darauf hin, daß Carbanionen, die durch eine schwefelenthaltende funktionelle Gruppe stabilisiert werden , asymmetrisch sind, wenn sie nicht in ein Ringsystem integriert sind.

Sucht man nach Erklärungen für die Asymmetrie der Carbanionen, so lassen sich zwei elektrostatische Modelle anführen:

a) Annahme eines pyramidalen Anions mit zwei partiell negativ geladenen Sauerstoffatomen am benachbarten Schwefelatom. Sie bilden eine elektrostatische Inversionsbarriere die groß genug ist, eine Anionen-Racemisierung zu verhindern. Bei einem oder drei Sauerstoffatomen ist der Effekt nicht so groß. Siehe dazu Abbildung 2 entnommen aus Literatur 11 b).

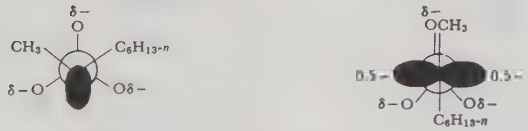


Conformation and hybridization that minimize electrostatic repulsion

Possible transition states for pyramidal carbanion inversion; charges concentrated compared to ground state

Conformation and hybridization that minimize electrostatic repulsion

Transition state that minimizes electrostatic repulsion; not much different electrostatically from the ground state



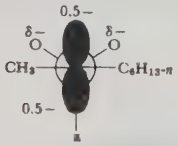
One of 3 conformations and the hybridization that minimizes electrostatic repulsion

One of 3 transition states that minimizes electrostatic repulsion; not much different electrostatically from ground state

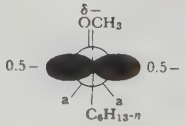
Abbildung 2 Pyramidale Carbanionen stabilisiert durch Schwefelliganden

b) Annahme eines trigonalen und asymmetrischen Anions in solchen Systemen, die zwei äquivalente, negativ geladene Sauerstoffatome besitzen. Die Asymmetrie wird durch die Konformation erzwungen. Diejenige, die die geringste elekrostatische Wechselwirkung beinhaltet, ist für die Ausbildung der Geometrie des Anions verantwortlich. Sowohl sterische als auch elektrosta-

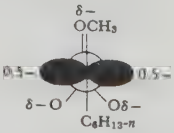
tische Effekte verhindern die Rotation des Anions und damit die Ausbildung einer symmetrischen Konformation. In solchen Systemen, die ein oder drei unsubstituierte Sauerstoffatome enthalten verschwindet die elektrostatische Triebkraft zur Ausbildung von asymmetrischen Konformationen. Enthält das Molekül nur ein Sauerstoffatom ist die Rotationsbarriere so gering, daß selbst bei Ausbildung eines asymmetrischen Carbanions zu Beginn im Endeffekt die symmetrische Konformation bevorzugt wird. Die Rotation wird einem H-D Austausch bevorzugt. Siehe Abbildung 3, entnommen aus Literatur 11 b).



Asymmetric conformation that minimizes electrostatic repulsion in transition state for carbanion formation and consumption



Symmetric conformation that minimizes electrostatic repulsion in transition state for carbanion formation and consumption



Symmetric conformation that minimizes electrostatic repulsion in transition state for carbanion formation and consumption

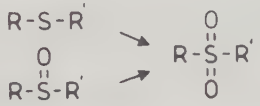
Abbildung 3 Trigonale Carbanionen stabilisiert durch Schwefelliganden

1.4 Synthese von Sulfonen

Es gibt eine Vielzahl von Synthesemöglichkeiten für Alkylaryl- und Dialkylsulfone auf die hier nur kurz eingegangen werden soll. Beschrieben werden die wichtigsten Darstellungsweisen. Für weiterführende Literatur wird auf ausführliche Übersichtsartikel verwiesen [5,8,12,13].

1) Oxidation von Sulfiden und Sulfoxiden

Die Oxidation von Sulfiden und Sulfoxiden ist die weitaus gebräuchlichste Methode zur Darstellung von Sulfonen. Eine Vielzahl von Oxidationsmittel kann eingesetzt werden, z.B. Wasserstoffperoxid, Persäuren, Chlor, Sauerstoff, Metalloxide und elektrolytische Methoden. Die Ausbeuten der Oxidationsreaktion sind gut:



2) Aromatische Sulfonierung

Arylsulfone werden häufig durch Umsetzung von Arenen mit Sulfonylhalogeniden in Gegenwart einer geeigneten Lewis-Säure dargestellt[14]. Für die Reaktion können Sulfonylfluoride, -chloride oder -bromide eingesetzt werden. Die besten Ausbeuten werden mit Sulfonylchloriden erzielt:

$$R\text{-}SO_2\text{-}Cl + Ar \xrightarrow{AlCl_3} R\text{-}SO_2\text{-}Ar$$

3) Darstellung über Sulfinate

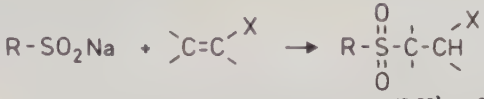
a) Salze der Sulfinsäuren reagieren sehr gut mit primären Alkylhalogeniden, wobei der Sulfinatrest das Halogenatom substituiert. Als Lösungsmittel werden bei solchen Reaktionen meist Alkohole oder dipolar aprotische Verbindungen (z.B.DMF) eingesetzt[15,16]. Letztere erleichtern den nucleophilen Angriff am Kohlenstoff:

$$R\text{-}SO_2^- M^+ + R'X \longrightarrow R\text{-}\overset{\overset{O}{\|}}{\underset{\underset{O}{\|}}{S}}\text{-}R'$$

b) Starke Alkylierungsreagenzien wie Dimethylsulfat oder Diazomethan bilden vorzugsweise Sulfinatester[16]. Diese lassen sich generell unter dem Einfluß von Wärme oder Säuren in die entsprechenden Sulfone umlagern. Solche Umlagerungen werden durch Substituenten erleichtert, die das intermediär gebildete Carbenium-Ion stabilisieren[17]:

$$R\text{-}\overset{\overset{O}{\|}}{\underset{\underset{O}{\|}}{S}}\text{-}O\text{-}R \xrightarrow[\Delta]{HX} R\text{-}\overset{\overset{O}{\|}}{\underset{\underset{O}{\|}}{S}}\text{-}R$$

c) Eine weitere Einsatzmöglichkeit der Sulfinate liegt in der Michael-Addition an ungesättigte Verbindungen, die durch elektronenziehende Substituenten aktiviert werden[18]:

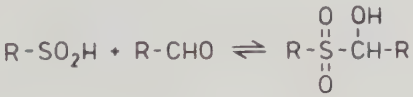


$$R\text{-}SO_2Na + \text{>C=C<}(X) \longrightarrow R\text{-}\overset{\overset{O}{\|}}{\underset{\underset{O}{\|}}{S}}\text{-}\underset{|}{C}\text{-}\underset{|}{CH}(X)$$

$X = CO_2R,\ CHO,\ CN,\ COR,\ SO_2R$[19,20], NO_2[21,22]

Verwendet werden sowohl Alkyl- als auch Arylsulfinate. Die Ausbeute hängt sehr stark vom eingesetzten Olefin und der aktivierenden Gruppe (X) ab.

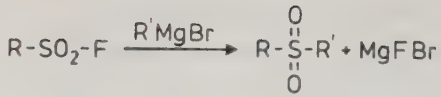
d) Die Addition von Sulfinsäuren an Aldehyde führt zu α-Hydroxysulfonen. Die Reaktion ist allerdings reversibel, so daß sie bei längerem Stehen wieder in die Ausgangsverbindungen zerfallen, wenn sie nicht z.B. in Amine überführt werden[23]:

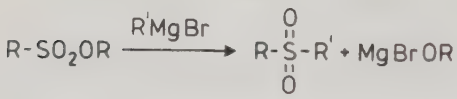


$$R\text{-}SO_2H + R\text{-}CHO \rightleftharpoons R\text{-}\overset{\overset{O}{\|}}{\underset{\underset{O}{\|}}{S}}\text{-}\underset{|}{\overset{OH}{CH}}\text{-}R$$

4) Reaktion von Sulfonsäurederivaten mit metallorganischen Verbindungen

Sulfonsäurefluoride oder -ester reagieren mit Grignardverbindungen zu Sulfonen. Bevorzugt lassen sich auf diese Weise Alkylarylsulfone oder Diarylsulfone darstellen[24,25].



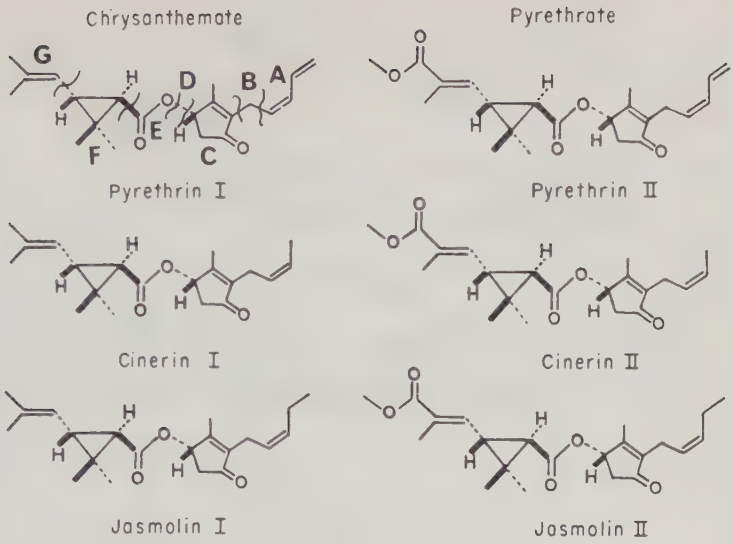


Von all den vorgestellten Synthesemöglichkeiten werden die Oxidations- und Sulfinatmethode am häufigsten eingesetzt. Für spezielle Fälle sei auf die schon in den Abschnitten 1-4 zitierte weiterführende Literatur verwiesen.

1.5 Chrysanthemumsäuresynthesen mit Hilfe von Sulfonen

Pyrethrine sind Inhaltsstoffe der margariten-ähnlichen Blumen Chrysanthemum cinerafolis und Chrysanthemum coccineum. Sie sind natürliche Insektizide mit einem breiten Anwendungsbereich und zeichnen sich durch ihre geringe Warmblütertoxizität aus[26].

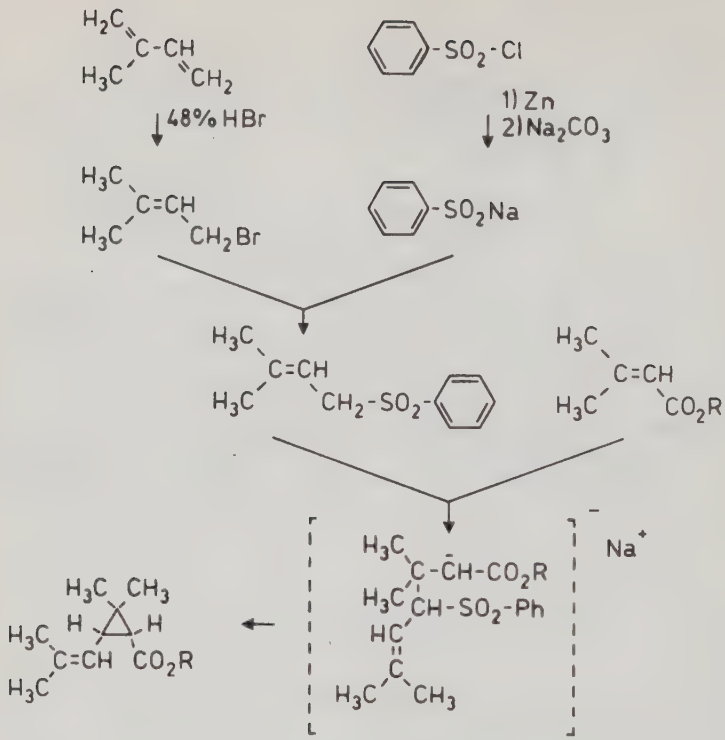
Das aus der Pflanze durch Extraktion gewonnene Pyrethrumextrakt besteht aus sechs farblosen, hochsiedenden, optisch aktiven Estern der (+)-trans Pyrethrinsäure und der (+)-trans Chrysanthemumsäure mit den drei Ketoalkoholen (+)-Pyrethrolon, (+)-Cinerolon und (+)- Jasmolon[25-30]. Die Strukturen zeigt Schema 2.



Schema 2 entnommen aus Literatur 32).

Die Gewinnung dieser Insektizide aus der Pflanze ist sehr aufwendig und kostspielig und so wurden eine Vielzahl von Synthesen für die beiden Ausgangssäuren entwickelt[26].

1969 meldete MARTEL[33] die Umsetzung eines Allylsulfons mit einem α,β-ungesättigten Ester zum Patent an. In einer Reaktion vom Typ der Michael-Addition erhielt MARTEL in guten Ausbeuten die trans Chrysanthemumsäure. Schema 3 zeigt den Verlauf der Synthese.



Schema 3

Bemerkenswert ist der Einsatz einer Ausgangsverbindung, die eine Sulfonylgruppe enthält. Sie erfüllt folgende Aufgaben:

a) unter ihrem Einfluß ist die α-Position aktiviert und eine Base vermag leichter ein Proton zu abstrahieren,

b) durch induktive Stabilisierung des α-Carbanions wird die Lebensdauer erhöht und die Reaktion mit dem sterisch ungün-

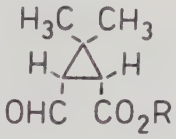
stigen α,β-ungesättigten Ester ermöglicht und

c) das Phenylsulfinat-Anion kann als stabilisiertes Anion bei einem nucleophilen Angriff aus dem Molekül austreten.

Diese Synthese von MARTEL gab die Anregung für eine Reihe von Untersuchungen zur Synthese von Chrysanthemumsäure und deren synthetischen Varianten, in denen eine Ausgangsverbindung eine Sulfonylgruppierung enthält [34,35]. In diesen Arbeiten wurde der Phenylsulfonylrest durch den Nonafluorbutansulfonylrest ersetzt und sein Einfluß auf die Cyclisierung zu Cyclopropansystemen untersucht.

1.6 Caronaldehyd (4)

Eine wichtige Verbindung als Zugang zu den natürlichen Pyrethrinen wie auch zu den davon abgeleiteten synthetischen Pyrethroiden ist der Caronaldehyd (4).



4

Von ihm ausgehend kann durch geeignete Wahl der Reagenzien das Segment G (siehe Schema 2 Seite 13) in jeder beliebigen Weise variiert werden. Die Kupplung mit Segment F erfolgt in einer Wittig-Reaktion. Die noch benötigten Alkoholkomponenten können durch geeignete Reaktionen eingeführt werden [36].

Obwohl es inzwischen eine große Anzahl von Synthesen gibt ist der Caronaldehyd (4) bisher noch kein industrielles Großprodukt[37-39]. Dies ist auf die teure und aufwendige Darstellungsweise zurückzuführen.

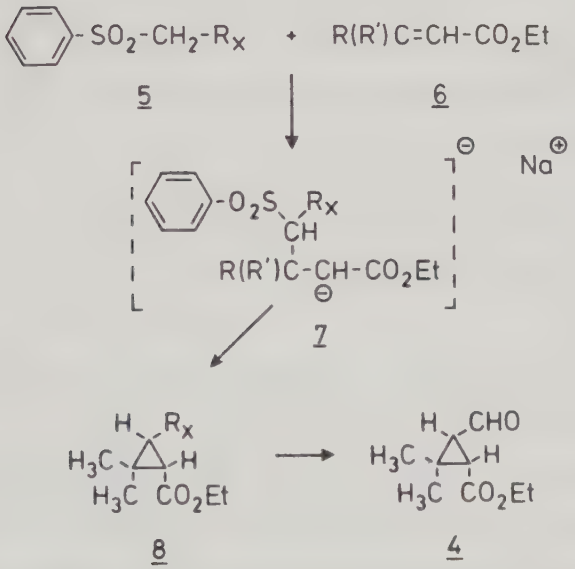
2. Aufgabenstellung

Caronaldehyd (4) ist eines der wichtigsten Ausgangsprodukte für Pyrethroidsynthesen.

In der vorliegenden Arbeit sollte systematisch untersucht werden, ob die Chrysanthemumsäuresynthese von MARTEL und STOLL auch zur Darstellung von Caronaldehyd (4) bzw. seinen Vorstufen geeignet ist.

Zur Synthese sollten Phenylsulfone der Struktur 5 eingesetzt werden, wobei die Frage zu untersuchen war, inwieweit bei systematischer Variation des Restes R_x Additionen an substituierte Acrylsäureester der Struktur 6 möglich sind (Schema 4). Dabei sollte im Vordergrund die Frage stehen, ob Additionsprodukte der Struktur 7 als Vorstufen der Cyclisierungsreaktion zu 8 bzw. 4 zu erhalten sind.

Der Einfluß der Sulfonylgruppe auf die Cyclisierungsreaktion von 7 sollte untersucht werden. Strukturvariationen an der Akzeptorkomponente 6, zum Beispiel durch Einführung von Abgangsgruppen an der Doppelbindung, sollten die Cyclisierungsreaktion zu 8 bzw. 4 erleichtern.



Schema 4

3. Ergebnisse

3.1 Vorbemerkungen

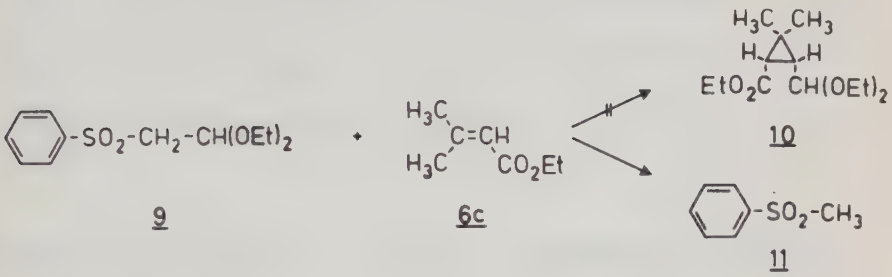
Die Darstellung des Caronaldehyds (4) durch direkte Einführung der Aldehydgruppe in geeignete Cyclopropanverbindungen ist wegen deren Reaktivität meist nicht möglich. So besitzt eine Aldehydfunktion, deren α-ständige Methylengruppe einen stark acidifizierenden Substituenten trägt, die Tendenz, die Enolform auszubilden. Diese Gleichgewichtsform führt zu einer erheblichen Absenkung der Reaktivität des α-Kohlenstoffatoms und so erweist sich die Einführung von Schutzgruppen als äußerst hilfreich. Häufig ermöglichen erst sie die Durchführung einer Reaktion in der gewünschten Weise.

3.1.1 Reaktionsverhalten offenkettiger α-Sulfonylacetale

Viele Umsetzungen unter Erhalt der Aldehydgruppe werden durch das Verhalten der Acetalgruppierung ermöglicht, die sowohl gegen Alkalien als auch gegen stärkste Oxidations- und Reduktionsmittel beständig ist, durch Säurehydrolyse jedoch leicht wieder in den Aldehyd überführt werden kann. Allerdings übt die Acetalgruppe keinerlei aktivierende Wirkung mehr auf benachbarte Atomgruppen aus.

Im Hinblick auf die Synthese des Caronaldehyds (4) wurde in einer früheren Arbeit [40] versucht, das 2,2-Diethoxy-ethyl(phe-

nyl)-sulfon (9) mit 3,3-Dimethylacrylsäureester (6c) unter dem Einfluß verschiedener Basen (siehe unten) und Lösungsmittel gemäß Schema 5 umzusetzen.

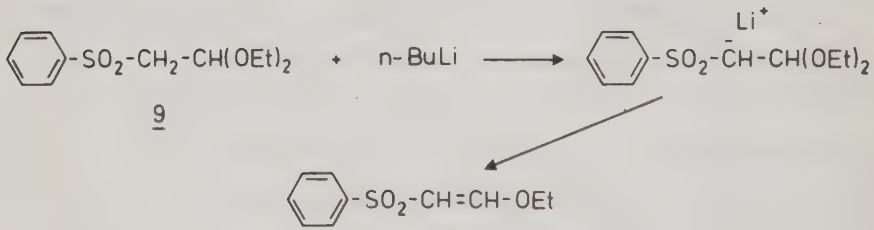


Schema 5

Eine Reaktion vom Typ der Michael-Addition mit anschließender Cyclisierung zum Cyclopropanring, wie in Schema 5 dargestellt, wurde bei den damaligen Untersuchungen nicht gefunden[40]. Einziges, durch GC/MS identifiziertes Umsetzungsprodukt war das Methyl-phenyl-sulfon (11). Über dessen Bildungsmechanismus liegen noch keine gesicherten Erkenntnisse vor.

In Weiterführung dieser Untersuchungen wurde das Sulfon 9 entsprechend den Arbeiten von K.KONDO mit n-Butyllithium bei -78°C in THF umgesetzt[41]. Unter diesen Reaktionsbedingungen sollte sich das Lithiumsalz des Sulfons 9 bilden und mit dem 3,3-Dimethylacrylsäureester (6c) umgesetzt werden. Ein in früheren Versuchen mit den Basen Natriumhydroxyd, Kalium-tert.-butylat, Natriumethanolat, Natriumhydrid und Triethylamin gefundenes Nebenprodukt war einziges Reaktionsprodukt.

Unter dem Einfluß der starken Base n-BuLi wird in α-Position zur Phenylsulfonylgruppe das aktivierte Proton abstrahiert und das α-Sulfonylcarbanion gebildet. Dieses Carbanion neigt nicht zu der gewünschten Michael-Addition, sondern ausschließlich zu einer Eliminierungsreaktion. Diese für Acetale bekannte Reaktion[42] führt unter Abspaltung eines Alkoholatrestes zu einem stabilen Vinylsulfon 12a. Schema 6 zeigt den Reaktionsverlauf.



9 12a

Schema 6

Auch beim Erhitzen des Sulfons 9 wird das Vinylsulfon 12a erhalten[40].

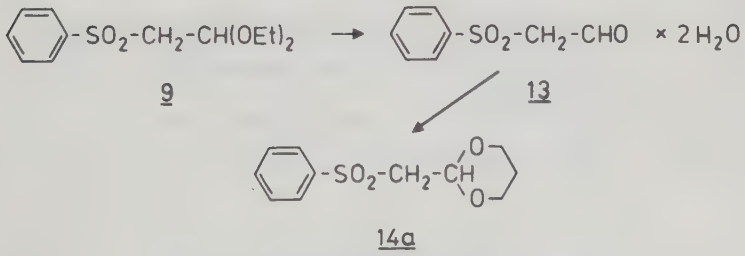
Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß das α-Sulfonylcarbanion, eine zu geringe Lebensdauer für eine Reaktion mit dem 3,3-Dimethylacrylsäureester (6c) im Sinne einer Michael-Addition besitzt. Bevor es mit der Akzeptorkomponente reagiert, bildet sich unter Alkoholatabspaltung das stabile Vinylsulfon 12a.

3.1.2 Reaktionsverhalten cyclischer α-Sulfonylacetale

Die Untersuchungen am offenkettigen α-Sulfonylacetal 9 haben eine zu geringe Stabilität des α-Sulfonylcarbanions ergeben. Deshalb wurde geprüft, inwieweit eine cyclische Acetalgruppe (z.B. 1,3-Dioxolan) Einfluß auf die Anionenstabilität und damit auf die Eliminierungstendenz zu Vinylsulfonen nimmt.

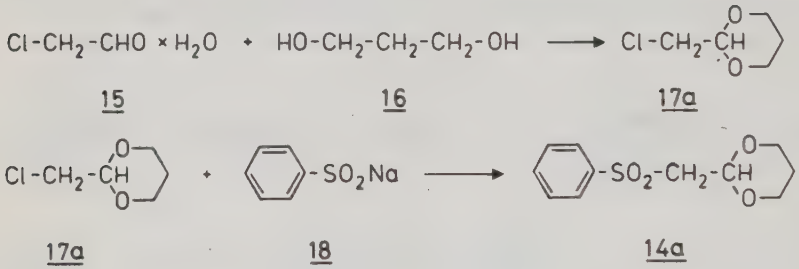
3.1.2.1 Synthese von 2-(Phenylsulfonylmethyl)-1,3-dioxolan 14a

Ein möglicher Syntheseweg geht vom Phenylsulfonylacetaldehyd (13) aus, der durch Umsetzung von Phenylsulfonylacetaldehyddiethylacetal (9) nach ARNDT und MARTIUS[43] mit Eisessig und Salzsäure als Dihydrat isoliert werden kann. Durch weitere Umsetzung des Dihydrats mit 1,3-Propandiol (16) sollte 14a zugänglich sein. Schema 7 zeigt den Syntheseweg.



Schema 7

Die Umacetalisierung über die Zwischenstufe des Aldehyds 13 erschien zu aufwendig und stattdessen wurde ein leichter zugänglicher Weg, in der Umsetzung des Chloracetaldehyd-Hydrats (15) mit 1,3-Propandiol (16) und sich anschließender nucleophiler Reaktion mit dem Natriumsalz der Benzolsulfinsäure 18, beschritten (Schema 8).



Schema 8

Eine 50 %ige Lösung von Chloracetaldehyd (15) in Wasser wird mit äquimolaren Mengen 1,3-Propandiol (16) unter Zugabe von katalytischen Mengen β-Alanin am Wasserabscheider gekocht. Die Reaktion verläuft schnell und in guten Ausbeuten zu 17a.

Zur Synthese des Sulfons 14a wird in einer nucleophilen Reaktion Natriumphenylsulfinat (18) mit dem 2-(Chlormethyl)-1,3-dioxolan (17a) umgesetzt. Die geringe Nucleophilie des Phenylsulfinates verlangt die Umsetzung in Lösungsmitteln, die die Ausbildung des Sulfinatanions begünstigen. Um die Reaktivität zu erhöhen, sollte ein unsolvatisiertes "nacktes" Anion vorliegen.

Geeignet für diesen Zweck sind dipolar aprotische Lösungsmittel wie DMF, DMSO, und Acetonitril. In diesen Lösungsmitteln ist

die Ausbildung einer maximalen Nucleophilie für das Sulfinat gewährleistet. Für die Umsetzungen wurden die optimierten Versuchsbedingungen zur Darstellung des offenkettigen Acetals 9 übernommen[40]. In 28% iger Ausbeute kann das gewünschte Sulfon 14a nach 24 stündigem Erhitzen auf 120°C erhalten werden.

Sowohl beim Phenyl- als auch beim p-Tolylsulfon 14a,14b handelt es sich um farblose, kristalline Verbindungen. Zur Identifizierung wurden die ^{1}H-NMR-, MS- und IR-Spektren herangezogen. Abbildung 3 zeigt das IR-Spektrum des 2-(Phenylsulfonylmethyl)-1,3-dioxolans (14a) mit den für Sulfone charakteristischen Banden.

Im Bereich von 1320 cm^{-1} erscheint die starke asymmetrische und bei 1140 cm^{-1} die symmetrische SO_2-Schwingung. Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigt die für 1,3-Dioxolane typischen Signale im Bereich von δ= 4.0 - 3.4 und 2.1 - 1.0 ppm. Für weitere spektroskopische Angaben sei auf den experimentellen Teil verwiesen.

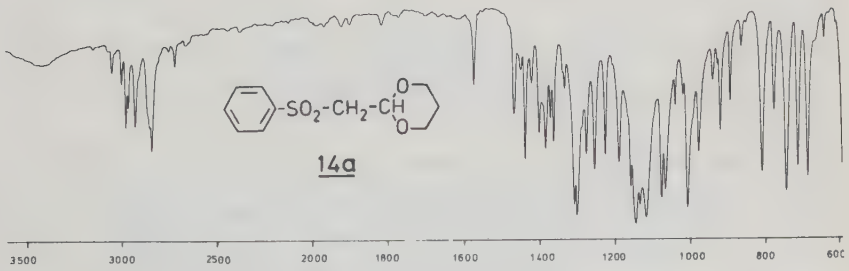
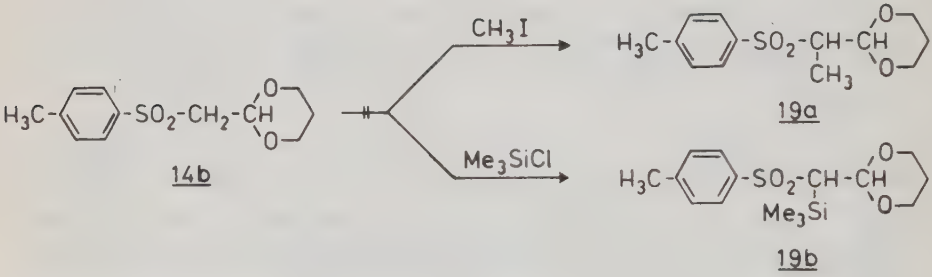


Abbildung 3 IR-Spektrum von 2-(Phenylsulfonylmethyl)-1,3-dioxolan (14a)

3.1.2.2 Umsetzung von 2-(p-Tolylsulfonylmethyl)-1,3-dioxolan (14b) mit Base und Abfangreagenzien

Unter analogen Bedingungen wurde das cyclische Acetal 14b mit n-BuLi sowohl bei -78°C als auch bei Raumtemperatur zunächst mit Methyliodid bzw. Trimethylchlorsilan umgesetzt. Im Falle einer Anionenbildung werden die Produkte 19a und 19b erwartet (Schema 9).



14b 19a 19b

Schema 9

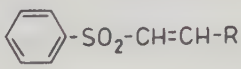
Etwa 5 Minuten nach vollendeter Basenzugabe wird das Methyliodid in die Reaktionslösung getropft und das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach dem Entfernen des überschüssigen Methyliodids bleibt ein weißer Feststoff zurück, der nach dem Umkristallisieren aus Ether in reiner Form vorlag.

Bei diesem Feststoff, mit einem Schmelzpunkt von 64-65°C handelt es sich jedoch nicht um das erwartete Sulfon 19a mit in α-Position eingeführter Methylgruppe. Der Schmelzpunkt der gaschromatographisch reinen Substanz liegt 37°C unter dem der Ausgangsverbindung 14b, obgleich das Massenspektrum ebenfalls

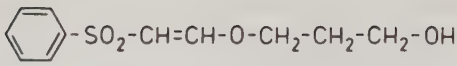
ein Molekülfragment m/e= 256 aufweist. Das Fragmentierungsmuster beider Substanzen ist identisch.

Aufschluß über die Struktur geben das ^{1}H-NMR- und das IR-Spektrum. Das IR-Spektrum zeigt zwei zusätzliche Signale im Bereich der olefinischen und hydroxylischen Absorptionen. Das ^{1}H-NMR-Spektrum weist eine deutliche Veränderung zum Spektrum der Ausgangsverbindung 14b auf. Das charakteristische Aufspaltungsmuster des 1,3-Dioxolanringes fehlt vollständig, wie auch das Triplett des Acetalprotons bei δ= 4.92 ppm und das Dublett der beiden α-Sulfonylprotonen bei δ= 3.31 ppm.

Stattdessen wird ein Dublett im aromatischen Bereich bei δ= 7.49 ppm mit einer Kopplungskonstanten von 12.1 Hz beobachtet. Die gleiche Kopplungskonstante weist das Dublett bei δ= 5.65 ppm auf. Diese beiden Signale gleicher Integration sind zwei benachbarten olefinischen Protonen zuzuordnen, von denen eine CH-Gruppe an einen stark elektronenziehenden Substituenten koordiniert ist. Aus diesen Informationen läßt sich folgende Struktureinheit ableiten:



Sie kann nur nach der Bildung eines α-Sulfonylcarbanions unter Öffnung des cyclischen Acetals 14 gebildet worden sein.
Das isolierte Produkt hat folgende Struktur:



12b

Das Sulfon 12b entsteht auf dem gleichen intramolekularen Weg, der auch für das offenkettige Acetal 9 beobachtet worden ist. Nach der Anionenbildung führt die Ringöffnung zur Bildung des Vinylsulfons 12b, das nicht mehr in der gewünschten Weise mit Methyliodid reagieren kann.

Zu dem gleichen Ergebnis führte der Abfangversuch mit Trimethylchlorsilan. Der Einbau der Trimethylsilylgruppe in α-Position zum Sulfon 19b konnte nicht erreicht werden. Auch bei diesen Versuchen wurde nur das Sulfon 12b isoliert.

Die Bildung des α-Sulfonylcarbanions sowohl beim offenkettigen als auch beim cyclischen Acetal erfolgt mit n-BuLi quantitativ. Beide Anionen reagieren dann intramolekular unter Ausbildung einer Doppelbindung zum entsprechenden Vinylsulfon.

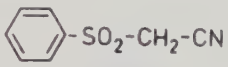
Für die Umsetzung mit 3,3-Dimethylacrylsäureester (6c) im Sinne einer Michael-Addition gemäß Schema 5 zu einer Vorstufe des Caronaldehyds (4) sind beide Verbindungen ungeeignet.

Deshalb mußte nach einer Schutzgruppe für die Aldehydfunktion gesucht werden, die eine ausreichende Stabilisierung ermöglicht und intramolekulare Reaktionen weitgehend ausschließt.

3.2 Reaktion von Phenylsulfonylacetonitril (5a) mit Acrylsäurederivaten (6)

3.2.1 Phenylsulfonylacetonitril (5a)

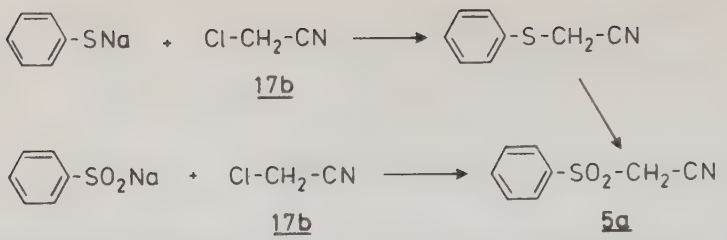
Eine weitere funktionelle Gruppe, die sich leicht in den Aldehyd überführen läßt (z.B. durch Raney-Nickel), ist die Nitrilgruppe [44,45]. Sie, anstelle der Aldehydfunktion, sollte eine weitere Aciditätssteigerung der α-Sulfonylprotonen bewirken und gleichzeitig den intramolekularen Eliminierungsmechanismus zum Vinylsulfon vollständig unterdrücken. Unter Beibehaltung der Molekülstruktur ergibt sich aus diesen Überlegungen das Phenylsulfonylacetonitril (5a).



5a

3.2.1.1 Synthese von Phenylsulfonylacetonitril (5a)

Für die Synthese stehen zwei Wege zur Verfügung, die beide in guten Ausbeuten zu dem gewünschten Sulfon führen. DJISTRA und BAKER [46] setzen in ihrer Synthese Thiophenol mit Natrium und Chloracetonitril (17b) zum Phenylthioacetonitril und in anschließender Oxidation zum Sulfon 5a um (Schema 10).



Schema 10

Bei dieser Methode kommt das übelriechende Thiophenol zum Einsatz, während die Sulfinat-Methode [47,48] wesentlich angenehmer ist und zu vergleichbar guten Ausbeuten führt. Nach einer Vorschrift von BECK und GÜNTHER [48] wird das Natriumsalz der Benzolsulfinsäure (18) zusammen mit Chloracetonitril (17b) in einem dipolar aprotischen Lösungsmittel (z.B. DMF) zwei Stunden auf 120°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Eiswasser aufgenommen, wobei das Phenylsulfonylacetonitril (5a) ausfällt. Es kann aus Ethanol umkristallisiert werden; Schmelzpunkt 112-113°C.

3.2.1.2 Eigenschaften des Phenylsulfonylacetonitrils (5a)[49]

Interessant an diesem Sulfon 5a ist seine große Beständigkeit. Es löst sich leicht in kalter Natronlauge und läßt sich aus dieser Lösung unverändert wieder ausfällen. Die leichte Löslichkeit der arylsulfonierten Acetonitrile in Natronlauge läßt vermuten, daß der Wasserstoff der Methylengruppe durch Natrium

ersetzbar ist, und diese Nitrile Analoga des Cyanessigesters bzw. des Acetessigesters darstellen.

$R\text{-}SO_2\text{-}CH_2\text{-}CN$ $\qquad\qquad$ $R\text{-}CO_2\text{-}CH_2\text{-}CN$

Arylsulfonylacetonitril $\qquad\qquad$ Cyanessigester

Von diesen Verbindungen unterscheiden sich die Arylsulfonylacetonitrile durch ihre große Beständigkeit gegen verseifende Mittel, die besonders erhöht wird, wenn man die durch Natrium ersetzbaren Wasserstoffatome gegen Alkylreste (CH_3, C_2H_5) austauscht. Ferner ist charakteristisch, daß wahrscheinlich gleich beide Wasserstoffatome der Methylengruppe durch Natriumatome ersetzt werden und nicht schrittweise wie beim Acetessigester. So ist die Synthese von Monoalkyl(arylsulfonyl)acetonitrilen nur in Ausnahmefällen möglich[49].

Ebenso beständig wie gegen Alkalien erweist sich das Sulfon 5a gegenüber Reduktionsmitteln[47]. Die Reduktion solcher arylsulfonierter Acetonitrile wäre ein Weg zur Bildung arylsulfonierter Aminobasen (Schema 11).

$$\underset{\underline{5a}}{R\text{-}SO_2\text{-}CH_2\text{-}CN} + 4H \longrightarrow \underset{\underline{20}}{R\text{-}SO_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}NH_2}$$

Schema 11

Nach den Arbeiten von TRÖGER und HILLE[47] ist die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid nicht durchführbar. In diesen Reduk-

tionsversuchen konnten entweder keine Veränderung des Nitrils oder nur eine Spaltung desselben beobachtet werden.

Nach den ausführlichen Untersuchungen von TRÖGER und HILLE über die Eigenschaften und das Reaktionsverhalten des Phenylsulfonylacetonitrils (5a) erschien es für die Umsetzung mit Olefinen vom Typ der Acrylsäureester (6) geeignet.

Zuerst wurden einige orientierende Versuche mit 3-Methylacrylsäureester (6b) durchgeführt, um etwas über das Verhalten speziell in Reaktionen vom Typ der Michael-Addition zu erfahren. Diese Ergebnisse sollten dann auf die Umsetzung mit 3,3-Dimethylacrylsäureester (6c) übertragen werden.

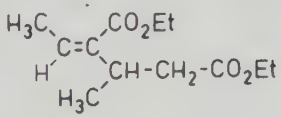
3.2.2 Umsetzung von Phenylsulfonylacetonitril (5a) mit 3-Methylacrylsäureester (6b)

Wie von TRÖGER und HILLE [49] beschrieben ist die Darstellung von Monoalkylierungsprodukten des Sulfons 5a kaum möglich. Deshalb wurde bei der ersten Umsetzung das Sulfon 5a in Ethanol gelöst und Natriumethanolat im Unterschuß zugegeben. Dabei verfärbte sich die Reaktionslösung rot-braun. Nach einer Reaktionszeit von dreißig Minuten wurde ein Teil des Alkohols abgezogen, bis sich das Natriumsalz abzuscheiden begann. Mit wenig Ethanol wurde es gerade in Lösung gebracht und anschließend der 3-Methylacrylsäureester (6b) zugetropft. Wie alle folgenden Umsetzungen wurde die Reaktion mittels Gaschromato-

graphie verfolgt.

Nach zweistündiger Reaktionszeit bei Raumtemperatur wurde die Reaktion abgebrochen, da im Gaschromatogramm kein weiterer Umsatz zu beobachten war. Der eingesetzte Ester 6b hatte zu diesem Zeitpunkt zum überwiegenden Teil, das Sulfon 5a gar nicht reagiert.

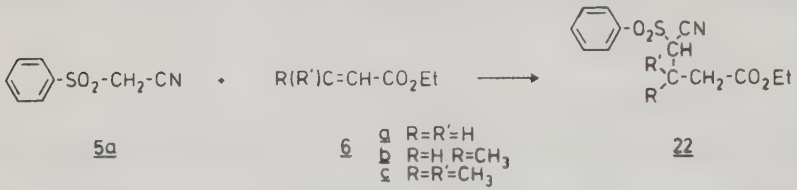
Nach dem Aufarbeiten der Reaktionslösung mit Wasser und anschließender Etherextraktion zeigte das GC des Rohproduktes neben den beiden Ausgangsverbindungen die Bildung eines neuen Produktes. Durch GC/MS-Kopplung konnte eine Cyclopropanbildung ebenso wie die Bildung des Additionsproduktes ausgeschlossen werden. Die für das Phenylsulfon charakteristischen Massenfragmente m/e= 141, 125, 77 wurden nicht beobachtet. Folglich konnte es sich nur um ein Selbstkondensationsprodukt des 3-Methylacrylsäureesters (6b) handeln. Vergleiche mit der Literatur führten zu folgendem Produkt, einem Dimeren des 3-Methylacrylsäureesters (6b).



21

Die Bildung des Dimeren 21 wurde bereits von H.v.PECHMANN[50] bei der Behandlung von 6b mit festem Natriumethanolat gefunden. Das Natriumsalz des Sulfons (5a), das bei diesem Ansatz in konzentrierter Form vorlag, hat die gleiche Reaktion iniziiert.

Werden die Umsetzungen der Komponenten 5a und 6b in Lösung, z.B. in Ethanol oder DMF als Lösungsmittel mit einem geringen Überschuß an Base durchgeführt, so erhält man in mäßigen Ausbeuten das gewünschte Additionsprodukt 22b (Schema 12).



Schema 12

Mit Natriumethanolat und DMF als dipolar aprotischem Lösungsmittel können isolierte Ausbeuten bis zu 40 % erzielt werden. Tabelle 2 zeigt eine Zusammenstellung der durchgeführten Versuche.

Base	Lsgm.	Zugabe	T[°C]	t[h]	Produkte
NaOEt	EtOH	S,B,E	25	2	21
NaOEt	EtOH	S,B,E	25	2	22b(20%)
NaOEt	DMF	S,B,E	60	4	22b(40%)
NaOEt	EtOH	S,E,B	60	4	21 und 22b

Tabelle 2 S=Sulfon, B=Base, E=Ester

Die Versuche haben gezeigt, daß es von untergeordneter Bedeutung ist, ob zuerst die Base und dann das Sulfon zugegeben oder in umgekehrter Weise verfahren wird. Wichtig ist nur, daß

der Ester zum Natriumsalz gegeben wird. Arbeitet man unter inversen Bedingungen, kann die Bildung des Dimerisierungsproduktes 21 nicht unterbunden werden.

Das Sulfon 22b bildet weiße Kristalle, die durch IR-, NMR- und Massenspektren charakterisiert wurden. Aus dem IR- und Massenspektrum geht hervor, daß das Molekül SO_2Ph-Gruppen enthält. Abbildung 4 zeigt das 90 MHz ^{1}H-NMR-Spektrum von 22b in $CDCl_3$.

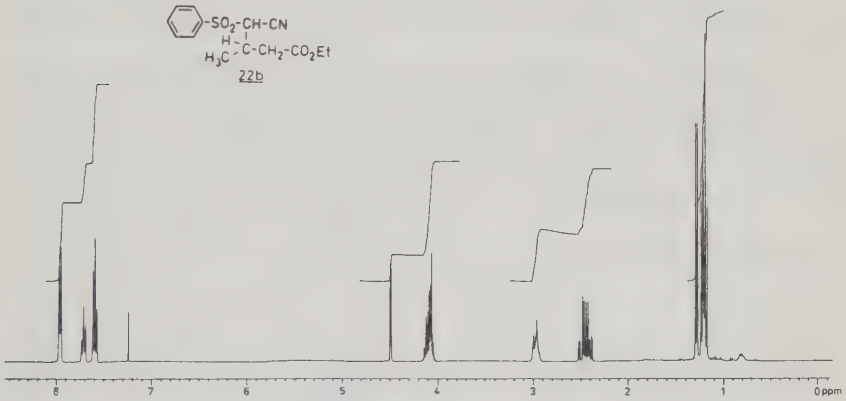


Abbildung 4 90 MHz ^{1}H-NMR-Spektrum von 22b in $CDCl_3$.

3.2.3 Umsetzung von Phenylsulfonylacetonitril (5a) mit 3,3-Dimethylacrylsäureester (6c)

Die für die Michael-Addition an den 3-Methylacrylsäureester (6b) gewonnenen Erfahrungen konnten auf die Umsetzung mit dem in β-Stellung dimethylierten Acrylsäureester 6c übertragen

werden. Die ersten Umsetzungen unter den gleichen Bedingungen führten zu vergleichbaren Ergebnissen. Die Reaktion wurde ebenfalls mit Natriumethanolat in DMF durchgeführt.

Das Sulfon 5a wird in das Natriumsalz überführt und anschließend der Ester 6c zugetropft. Zwölf bis sechszehn Stunden läßt man unter Rückfluß kochen. Nach dem Aufarbeiten werden 40% Additionsprodukt 22c isoliert (Schema 12). Das Sulfon fällt als Öl an, kann aber nach Reinigung durch Säulenchromatographie oder durch längeres Stehen bei Raumtemperatur ausgefällt und aus Isopropanol umkristallisiert werden. Es bildet weiße Kristalle, die bei 40°C schmelzen. Die Identifizierung des 4-Cyan-3,3-dimethyl-4-phenylsulfonyl-butansäureethylesters (22c) erfolgte über die NMR-, IR- und Massenspektren. Abbildung 5 zeigt das Massenspektrum, Abbildung 6 das 90 MHz ^{1}H-NMR-Spektrum von Verbindung 22c.

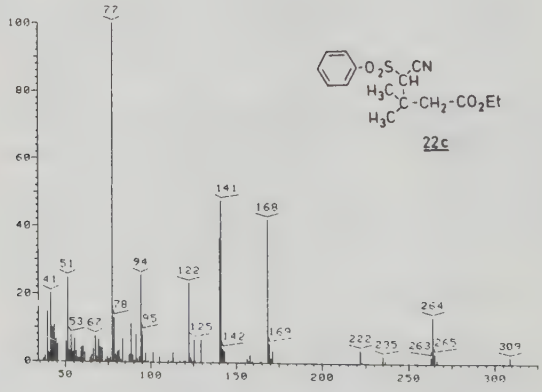


Abbildung 5 Massenspektrum von 22c

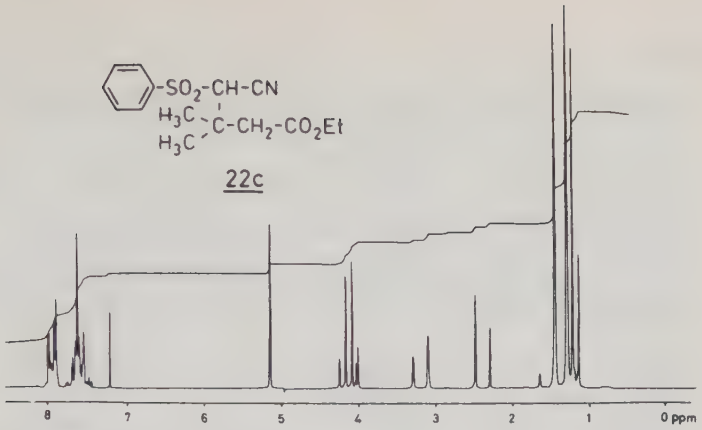


Abbildung 6 90 MHz ^{1}H-NMR-Spektrum von 22c in $CDCl_3$.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigt eine Besonderheit für die in α-Stellung zur Carbonylfunktion stehenden Methylenprotonen. Sie sind aufgrund der Molekülgeometrie nicht äquivalent und zeigen eine große geminale Kopplung.

Die erzielte Ausbeute von 40 % an isoliertem Additionsprodukt 22c befriedigte die Erwartungen nicht. Deshalb wurde durch Variation der Reaktionsbedingungen bezüglich Base und Lösungsmittel versucht, die Ausbeute zu steigern. Nachdem bei der ersten Umsetzung mit äquivalenten Mengen Base gearbeitet wurde, wurde die Basenmenge in den folgenden Versuchen sukzessiv erhöht. Tabelle 3 zeigt die mit Alkoholat durchgeführten Versuche.

Wie aus Tabelle 3 zu ersehen ist, brachte eine Steigerung der Basenkonzentration keine Verbesserung der Ausbeuten. Im Gegenteil; bei 1.5 Mol Base pro Mol Sulfon 5a ging die Ausbeute zurück und stattdessen wurde die Bildung eines neuen Produktes

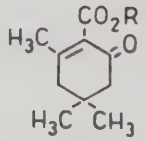
beobachtet.

Base	Lsgm.	Zugabe	T[°C]	t [h]	Ausb.[%]
NaOEt	DMF	B,S,E 1:1:1	78	16	40
NaOEt	DMF	1,3:1:1	78	16	40
NaOEt	DMF	1,5:1:1	78	15	31
NaOEt	DMF	2:1:1	78	18	20 u. Dimer
NaOEt	EtOH	1:1:1	78	24	20
K-tert-butylat	EtOH	E,S,B 2:1:1	78	24	Dimer

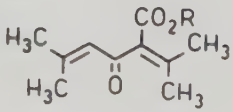
Tabelle 3 B=Base, S=Sulfon, E=Ester

Diese Verbindung war einziges Umsetzungsprodukt bei der inversen Arbeitsweise mit Kalium-tert.butylat. Untersuchungen von ANDREEVA et al.[51] zufolge können unter Einwirkung von Alkalialkoholaten auf 3,3-Dimethylacrylsäureester (6c) die Cyclohexane 23 und Ketone 24 entstehen, vor allem beim Einsatz eines Überschusses Base.

Über das Ausmaß der Dimerisierung machen die Autoren allerdings keine Angaben.



23



24

Der Ansatz mit Kalium-tert.butylat als Base, wird mit Wasser und Ether aufgearbeitet. Man erhält ein braunes, flüssiges

Rohprodukt, das im Vakuum destilliert werden kann. Neben geringen Teilen 3,3-Dimethylacrylsäureester (6c) kann eine bei 107°C/ 79.8 Pa (0.6 Torr) siedende Flüssigkeit abgetrennt werden. Das Massenspektrum deutet auf ein Dimerisierungsprodukt. Das Fehlen des olefinischen Protons im ^{1}H-NMR-Spektrum schloß Struktur 24 aus. Abbildung 7 zeigt das IR-Spektrum von 23.

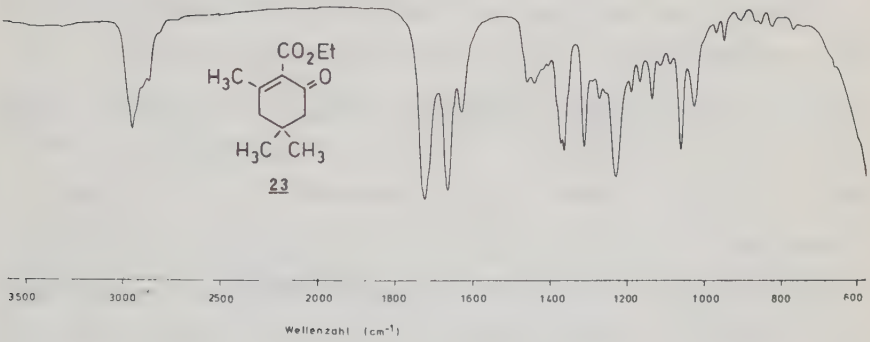


Abbildung 7 IR-Spektrum von 23.

Charakteristisch sind die beiden CO-Absorptionen bei 1730 und 1670 cm^{-1} und die C=C-Absorption bei 1625 cm^{-1}.

Der Einsatz eines großen Überschusses Base hat nicht zu den erwarteten Ausbeutesteigerungen geführt. Die vermutete Dialkylierung des Phenylsulfonylacetonitrils (5a) konnte nicht beobachtet werden. Der 3,3-Dimethylacrylsäureester (6c) ist aus sterischen Gründen für eine Zweitsubstitution ungeeignet.

Deshalb wurde eine Reihe von Versuchen mit Natriumhydrid durchgeführt.

Natriumhydrid ist eine starke Base. Das von ihr abstrahierte Proton entweicht als Wasserstoff und wird so dem Gleichgewicht entzogen. Die Versuche erfolgten alle nach folgender Methode: Das Hydrid wird unter N_2-Atmosphäre mit absolutem Petrolether 30/50 gewaschen und von ihm anhaftenden Paraffin befreit. Alle Umsetzungen werden in DMF durchgeführt, auch wenn die Base langsam mit dem Lösungsmittel reagiert. Diese Reaktion muß in Kauf genommen werden, da die Umsetzung in einem dipolar aprotischen Lösungsmittel erfolgen soll, das leicht wieder entfernt werden kann. Die Base wird in wenig DMF suspendiert und sofort das Sulfon 5a, gelöst in DMF, zugegeben. Unter heftiger H_2-Entwickung bildet sich das Anion des Sulfons 5a. Nach erfolgter Zugabe wird bis zur vollständigen Überführung in das Natriumsalz gerührt, etwa 15 Minuten. Anschließend tropft man den Ester 6c zu und führt die Reaktion unter den verschiedenen Bedingungen durch, wie sie in Tabelle 4 angeführt werden.

Bei einer Reaktionszeit von mehr als 24 Stunden, bei thermischer Belastung, nimmt der Anteil der Polymerbildung stark zu. Deshalb ist es nicht sinnvoll, die Reaktionszeiten über 20 Stunden auszudehnen. Die aus vielen Versuchen ermittelten optimalen Bedingungen sind 20 Stunden bei $80^{o}C$ in DMF mit einem geringen Überschuß Natriumhydrid. Die Ausbeute an 22c beträgt bei dieser Arbeitsweise 65 %.

Base	Lsgm.	Zugabe	T [°C]	t [h]	Ausb.
		B,S,E			%
NaH	DMF	1:1:1	50	20	45
NaH	DMF	1:1:1	80	20	58
NaH	DMF	1,3:1:1	80	20	65
NaH	DMF	1,5:1:1	80	48	40

Tabelle 4 B=Base, S=Sulfon, E=Ester.

3.2.4 Umsetzung des Phenylsulfonylacetonitrils (5a) mit Acrylsäureester (6a)

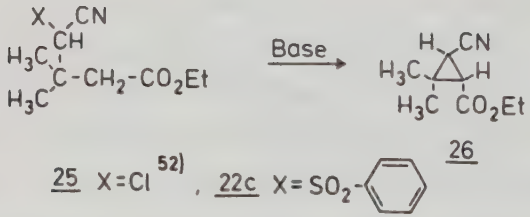
Die für die Umsetzung mit 3,3-Dimethylacrylsäureester (6c) optimierten Bedingungen wurden in Abänderung der Reaktionszeit und der Temperatur auf die Umsetzung mit Acrylsäureester (6a) übertragen. Da der Ester unter dem Einfluß von Base bei erhöhter Temperatur leicht zur Polymerisation neigt, wird die Umsetzung nach vier Stunden bei Raumtemperatur abgebrochen. In 60 % iger Ausbeute wird der 4-Cyan-4-phenylsulfonyl-butansäureethylester (22a) isoliert. Die spektroskopischen Daten des Sulfons 22a sind im experimentellen Teil aufgeführt.

Die Umsetzungen von Phenylsulfonylacetonitril (5a) mit substituierten Acrylsäurederivaten 6 verlaufen im Sinne einer Michael-Addition zu den entsprechenden Additionsprodukten (22a-c) (Schema 12), ohne daß ein Einfluß des Substitutionsgrades der

Akzeptorkomponente zu beobachten ist. Die Verbindungen 22a-c sollten sich mit Base in die entsprechenden Cyclopropanderivate überführen lassen.

3.3 Cyclisierungsversuch von 4-Cyan-3,3-dimethyl-4-phenylsulfonyl-butansäureethylester (22c)

In einem von der Firma Bayer AG [52] zum Patent angemeldeten Verfahren, wird die Chlorverbindung 25 unter dem Einfluß von Basen in Gegenwart eines Verdünnungsmittels zum 2-Cyan-3,3-dimethyl-cyclopropan-1-carbonsäureester (26) umgesetzt (Schema 13).



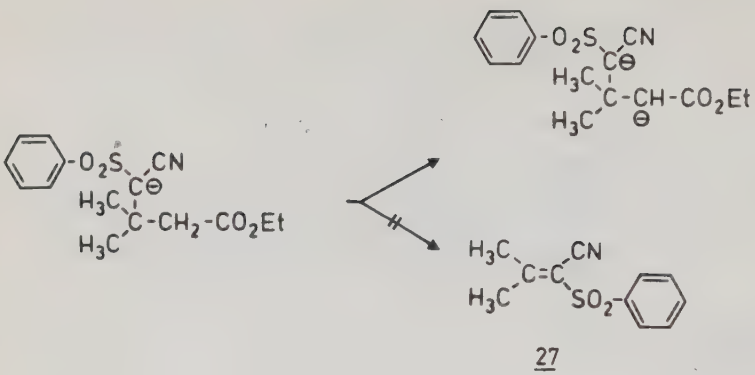
Schema 13

Es lag nun nahe, die im Patent erarbeiteten Reaktionsbedingungen auf die Cyclisierung des Sulfons 22c zu übertragen. Mit den Basen Triethylamin und Natriumethanolat wurden die Cyclisierungsreaktionen durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefaßt.

Base	Lsgm.	T[°C]	t [h]	Ausb.
NEt_3	DMF	25	120	–
NEt_3	DMF	60	168	–
NaOEt	EtOH	25	120	–
NaOEt	EtOH	78	168	–

Tabelle 5

Bei allen Versuchen wurde ausschließlich das Ausgangssulfon 22c zurückgewonnen. Eine Cyclisierung gemäß Schema 13 wurde nicht beobachtet. Als Grund dafür sind die extrem unterschiedlichen Aciditäten der Protonen am C-2 und des Protons am C-4 Kohlenstoffatom anzusehen. Die Methylengruppe in α-Stellung zur Carbonylfunktion wird zwar durch diese aktiviert, aber bei weitem nicht in dem Maße, wie das Proton am C-4 Kohlenstoff (siehe Schema 14). Dieses Proton erfährt eine Aktivierung durch zwei elektronenziehende Gruppen, dem Sulfonyl- und dem Cyanrest. Beim Angriff einer Base wird bevorzugt das α-Sulfonylcarbanion ausgebildet werden, das sehr stabil und zu keiner Cyclisierungsreaktion befähigt ist. Selbst bei der Ausbildung eines α-Carbonylanions wird keine Cyclisierung zu beobachten sein, weil das Sulfon dann als Dianion vorliegen würde und kein nucleophiler Angriff erfolgen kann (Schema 14).



27

Schema 14

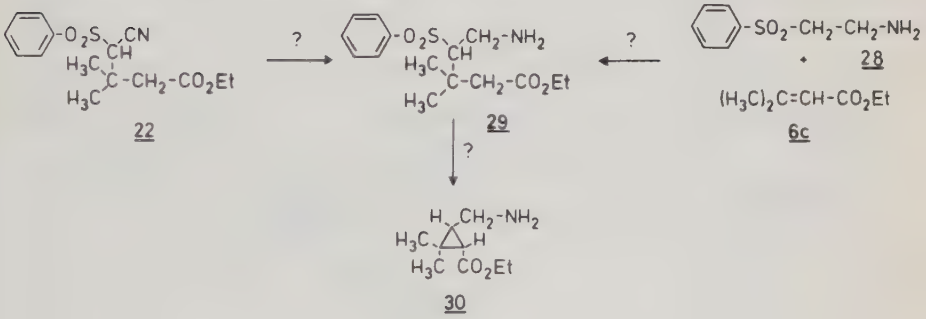
Die Bildung des 3-Methyl-2-phenylsulfonyl-buten-2-säurenitrils (27) wie unter 3.9.2 beschrieben, konnte nicht beobachtet werden.

Die Cyclisierungsversuche und die Bildung des Additionsproduktes 22c haben gezeigt, daß für die Michael-Addition am 3,3-Dimethylacrylsäureester (6c) ein stabiles Carbanion vorliegen muß. Vor dem Cyclisierungsschritt muß die Acidität des Protons am C-4 Atom soweit herabgesetzt werden, daß die Bildung des α-Carbanions zumindest im Gleichgewicht mit der Anionenbildung am C-4 Atom steht. In diesem Falle wird das Gleichgewicht auf der Cyclopropanseite liegen.

Die einzige Möglichkeit der Cyclopropanbildung, ausgehend vom Sulfon 22c, bestünde in der Reduktion einer der beiden elektronenziehenden Gruppen am C-4 Atom, in einem der Cyclisierung

vorgelagerten Schritt (Schema 15). Die Nitrilgruppe ist zwar eine gut acidifizierende, aber im Gegensatz zur Sulfonylgruppe keine Abgangsgruppe. Die Sulfonylgruppierung darf folglich nicht verändert werden.

Es gibt prinzipielle Wege, eine Nitrilgruppe in Gegenwart einer Esterfunktion selektiv zu reduzieren[53]. Diese Versuche konnten leider nicht durchgeführt werden, da ein Autoklav nicht zur Verfügung stand (Schema 15).

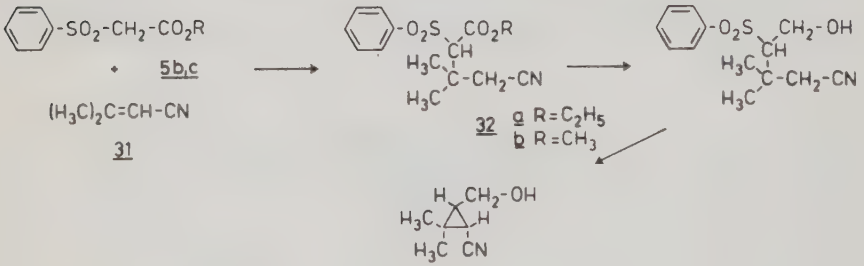


Schema 15

Ein anderer Weg, durch Umsetzung von (β-Amino-ethyl)-phenylsulfon (28) mit 3,3-Dimethylacrylsäureester (6c) zum Sulfon 29 zu gelangen, wurde nicht beschritten, da die Synthese des β-Aminosulfons 28 als zu aufwendig betrachtet wurde.

3.4 Reaktion von Phenylsulfonylessigsäureestern 5b und 5c mit 3,3- Dimethylacrylnitril (31)

Eine Esterfunktion kann in Gegenwart einer Nitrilgruppe ohne Aminbildung reduziert werden[53]. Nachden sich das Phenylsulfonylacetonitril (5a) für die Addition mit anschließender Cyclisierung als ungeeignet erwiesen hatte, sollte durch Einsatz der Ester 5b und 5c eine Möglichkeit geschaffen werden, die Esterfunktion nach erfolgter Addition an das Acrylnitril 31 zu reduzieren und somit die elektronischen Voraussetzungen für einen Ringschluß zu schaffen. Den Reaktionsweg zeigt Schema 16.

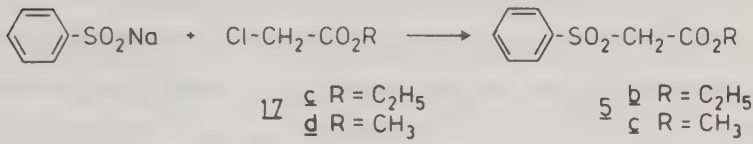


Schema 16

3.4.1 Synthese und Eigenschaften der Phenylsulfonylessigsäureester 5b und 5c

Nach BECK und GÜNTHER [48] gelingt die Synthese der Sulfone 5b und 5c in 86 %iger Ausbeute aus Natriumbenzolsulfinat (18) und

den Chloressigestern 17c und 17d unter den gleichen Bedingungen, wie sie in Abschnitt 3.2.1.1 für das Nitril 5a beschrieben wurden (Schema 17).



17 c R = C_2H_5
17 d R = CH_3

5 b R = C_2H_5
5 c R = CH_3

Schema 17

Das Sulfon 5b ist eine farblose Flüssigkeit mit einem Siedepunkt von 145°C bei 1.33 Pa (0.01 Torr). Seine thermische Stabilität ist nicht sehr hoch. Die Verbindung 5b zerfällt beim Sieden in CO_2 und Methyl-phenyl-sulfon (11)[54]. Durch Vermischen mit äquimolaren Mengen Natriumethanolat in absolutem Ethanol erhält man das Natriumsalz des Phenylsulfonylessigsäureethylesters (5b)[55].

3.4.2 Reaktion des Phenylsulfonylessigsäureethylesters (5b) mit 3,3-Dimethylacrylnitril (31)

Die ersten Versuche zur Umsetzung der beiden Reaktanden wurden unter den gleichen Bedingungen durchgeführt, wie sie für die Umsetzung von Phenylsulfonylacetonitril (5a) mit 3,3-Dimethylacrylsäureester (6c) erarbeitet wurden. Natriumhydrid wird unter N_2-Atmosphäre vorgelegt und dann das Sulfon 5b, gelöst in

DMF, zugetropft. Man beobachtet eine Wasserstoffentwicklung und eine Erwärmung der Reaktionslösung. Nach dem vollständigen Abklingen der H_2-Entwicklung wird das Nitril 31 bei Raumtemperatur zugetropft und 19 Stunden auf 80°C erhitzt. Das Gaschromatogramm der aufgearbeiteten Reaktionslösung zeigte neben den beiden Edukten die Bildung eines neuen Produktes mit kurzer Retentionszeit. Mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie, Chloroform als Fließmittel, konnte es von den übrigen Verbindungen abgetrennt werden. Die Identifizierung erfolgte über das ^{1}H-NMR-Spektrum und das Massenspektrum.

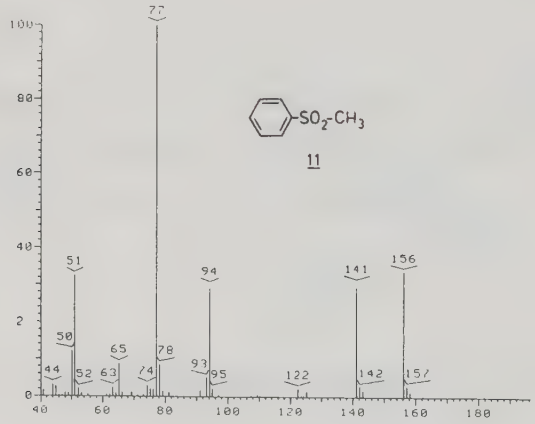
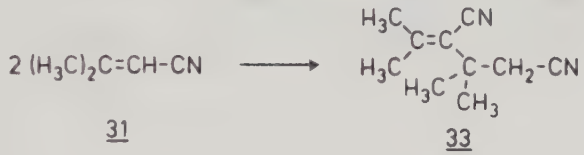


Abbildung 8 Massenspektrum von 11

Die Fragmente erklären sich wie folgt:
m/e= 157 (M^++1), 156 (M^+), 141 SO_2Ph, 125 SOPh, 77 Ph (Ph=Phenyl).

Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigt neben den aromatischen Protonen im Bereich von δ = 8.1-7.5 ppm nur noch ein Singulett bei δ = 3.1 ppm. Das Integrationsverhältnis beträgt 5:3. Daraus folgt die Bildung von Methyl-phenyl-sulfon (11). Entgegen den Ergebnissen von A. KRÜGER [56] bei der Umsetzung von Nonafluorbutyl-(3-methyl-2-butenyl)-sulfon mit 3,3-Dimethylacrylnitril (31) konnte eine Dimerisierung des Nitrils 31 unter dem Einfluß von Base nicht beobachtet werden (Schema 18).



Schema 18

Wie beschrieben [54] ist der eingesetzte Ester 5b thermisch instabil. Die Bildung des Methyl-phenyl-sulfons (11) wurde auf die thermische Belastung bei der Reaktionsführung zurückgeführt. Deshalb wurden die Reaktionsbedingungen, Base und Temperatur, variiert, um eine Zersetzung des Esters unterdrücken oder ganz verhindern zu können. Eine Umsetzung von 5b mit dem 3,3-Dimethylacrylnitril (31) sollte dann möglich sein. Tabelle 6 faßt die durchgeführten Versuche zusammen.

Da sowohl bei hohen Temperaturen als auch bei Raumtemperatur Methyl-phenyl-sulfon (11) gebildet wird und das Nitril 31 gar nicht in das Reaktionsgeschehen einzugreifen scheint, kann nicht nur die Temperatur der maßgebliche Parameter für die

Bildung von 11 sein.

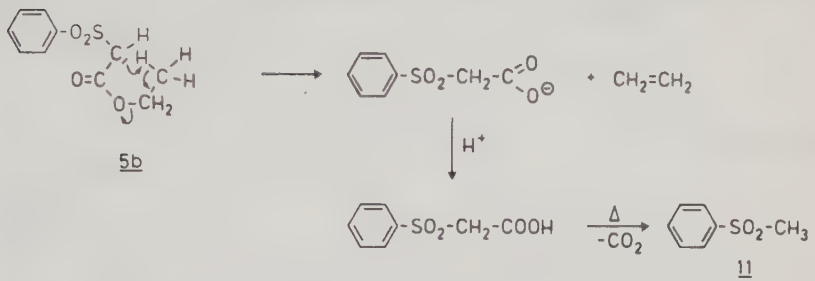
Base	Lsgm.	T[°C]	t[h]	Produkte
NaH	DMF	25	19	5a,11
NaH	DMF	80	19	5a,11
NaOEt	DMF	25	19	5a
NaOEt	DMF	25	2Wochen	5a,11
NaOEt	EtOH	25	24	5a
NaOEt	EtOH	80	24	5a,11

Tabelle 6

Der Zerfall muß also über das Natriumsalz der Verbindung 5b oder aber über das Additionsprodukt 32 unter Zurückbildung des Nitrils 31 erfolgen. Letzteres erscheint nicht sehr wahrscheinlich und deshalb ist der von KRISHMANN[57)] diskutierte Mechanismus zur Klärung heranzuziehen. Seinen Untersuchungen zufolge erfolgt die Bildung des Methyl-phenyl-sulfons (11) aus dem Ester 5b über einen innermolekularen, sechsgliedrigen Übergangszustand unter Beteiligung der Methylgruppe der Esterfunktion. Schema 19 zeigt den von KRISHMANN vorgeschlagenen Bildungsmechanismus.

Die Base entfernt eines der beiden aciden Protonen der Methylengruppe unter Ausbildung eines α-Sulfonylcarbanions. Dieses selbst scheint sich gegenüber dem β-Wasserstoff der Abgangsgruppe wie eine Base zu verhalten und unter Austritt von Ethen

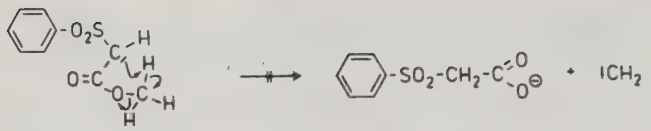
bildet sich das Anion der Phenylsulfonylessigsäure, das dann unter CO_2-Abspaltung das Methyl-phenyl-sulfon (11) ergibt (Schema 19).



Schema 19

Diese Reaktion kann den Versuchen zufolge bei längerer Reaktionszeit auch bei Raumtemperatur beobachtet werden. Seine Bildung ist gleichzeitig ein Beweis für die Bildung des α-Sulfonylcarbanions von 5b unter den in Tabelle 6 angeführten Reaktionsbedingungen. Das 3,3-Dimethylacrylnitril (31) ist nicht reaktiv genug, um mit dem α-Sulfonylcarbanion vor dessen Zersetzung zu reagieren.

Nach diesen Ergebnissen ist der Ethylester 5b für die Umsetzung im Sinne einer Michael-Addition nicht geeignet. Bei Verwendung des Methylesters 5c sollte dagegen dieser innermolekulare Übergangszustand energetisch ungünstiger sein; in einem fünfgliedrigen Übergangszustand müßte die Bildung der Phenylsulfonylessigsäure unter Carbenabspaltung erfolgen, wie es Schema 20 verdeutlicht.



5c

Schema 20

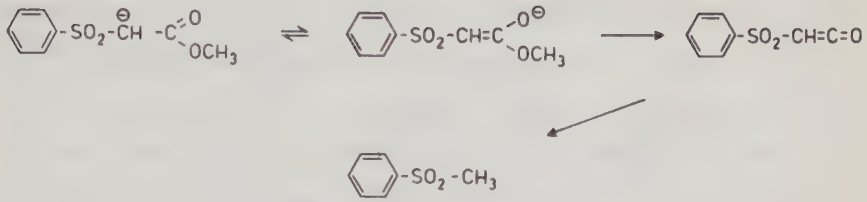
3.4.3 Reaktion von Phenylsulfonylessigsäuremethylester (5c) mit 3,3-Dimethylacrylnitril (31)

Phenylsulfonylessigsäuremethylester (5c) wurde unter den gleichen Bedingungen wie unter 3.4.2 beschrieben mit 3,3-Dimethylacrylnitril (31) umgesetzt. Sowohl bei Umsetzungen mit Natriumhydrid als auch mit Natriumethanolat und sowohl bei hohen als auch bei tiefen Temperaturen wurde ausschließlich die Bildung von Methyl-phenyl-sulfon (11) beobachtet. Dimerisierungs- oder Additionsprodukte konnten durch Auswertung der Gaschromatogramme nicht gefunden werden.

Diese Ergebnisse überraschten, da ein Erklärungsversuch für die Bildung des Methyl-phenyl-sulfons (11) über einen fünfgliedrigen Übergangszustand mit anschließender Carben- und CO_2-Abspaltung nicht sehr wahrscheinlich ist.

Ein anderer, für die Hydrolyse des Ethylesters 5b beschriebener Mechanismus formuliert die Bildung einer Ketenzwischenstufe[57].

Dieser Mechanismus kann die Zersetzung des Methylesters 5c erklären (Schema 21).

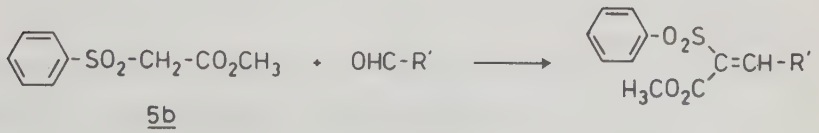


11

Schema 21

In einem innermolekularen Eliminierungsmechanismus wird durch Abspaltung des Methanolatrestes ein Keten gebildet, das unter CO-Abspaltung und Protonenaufnahme zum Methyl-phenyl-sulfon (11) abreagiert.

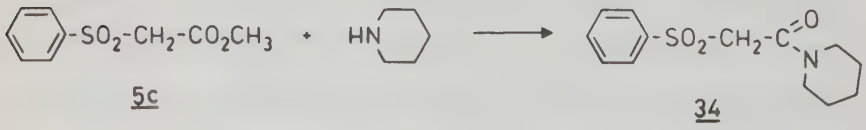
Trotz der großen Instabilität der beiden Ester 5b und 5c gegenüber Basen und thermischer Belastung ist es BECK und GÜNTHER[48] gelungen, den Methylester 5c mit reaktiven Aldehyden in einer Knoevenagel-Reaktion umzusetzen. Sie verwendeten Piperidin in katalytischen Mengen als Base und ein Gemisch von DMF/Benzol (1:2) als Lösungsmittel. Nach zwei bis dreistündigem Erhitzen am Wasserabscheider erhielten sie die Kondensationsprodukte in guten Ausbeuten (Schema 22).



5b

Schema 22

Zur Vervollständigung der Untersuchungen wurden die Reaktionsbedingungen übernommen und auf die Additionsreaktion mit 3,3-Dimethylacrylnitril (31) übertragen. Die Base Piperidin wird in äquimolaren Mengen eingesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 3 Stunden kann ein weißer, kristalliner Feststoff vom Schmelzpunkt 78°C isoliert werden. Bei dieser Verbindung handelt es sich weder um die Ausgangsverbindungen noch um das Additionsprodukt 32, da das ^{1}H-NMR-Spektrum zwar Signale im aromatischen Bereich aufweist, das Singulett der Esterprotonen aber fehlt ganz. Stattdessen zeigt das Spektrum neue, verbreiterte Signale bei δ = 3.45 und 1.55 ppm. Sie sind nahezu mit denen eines Piperidinspektrums[58] identisch. Da das Molekül aber noch aromatische Protonen enthält, kann der Feststoff nur ein Substitutionsprodukt des Piperidins am Methylester 5c sein (Schema 23). Das freie Elektronenpaar des Piperidins greift in einer nucleophilen Substitution am Carbonyl-Kohlenstoff an und unter Eliminierung von Methanolat wird das Piperidid 34 gebildet (Schema 23).

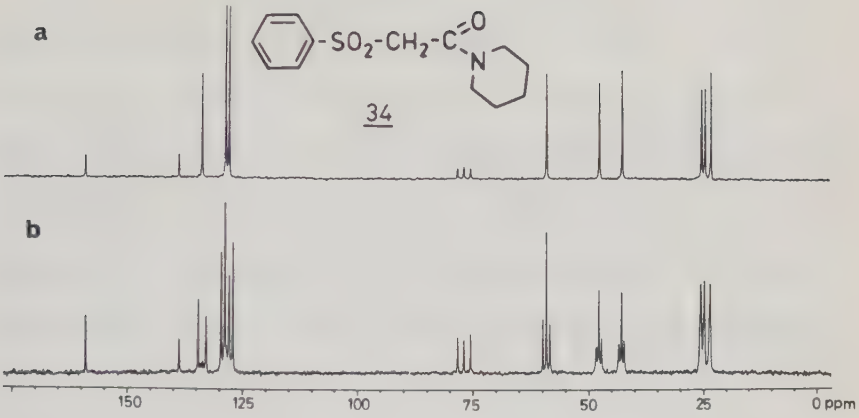


5c 34

Schema 23

Eine eindeutige Strukturzuordnung erfolgt durch das ^{13}C-NMR-Spektrum (siehe Abbildung 9), da sich die Verbindung im Massen-

spektrometer zersetzt.



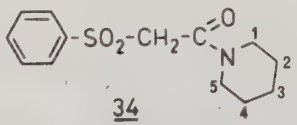
34

Abbildung 9 90 MHz ^{13}C-NMR-Spektrum von 34 in $CDCl_3$
a) breitband entkoppeltes Spektrum
b) off-resonanz Spektrum

Die Signale im ^{13}C-NMR-Spektrum wurden analog den Untersuchungen von REISSE et al.[59] an Thiobenzamiden zugeordnet. Die Autoren kamen aufgrund zahlreicher Messungen an Thiobenzamidsystemen zu dem Ergebnis, daß die Rotation des Piperidinringes um die C-N-Bindung stark behindert ist. Dies führt dazu, daß die Kohlenstoffatome des Piperididrestes nicht äquivalent sind.

Diese Ergebnisse lassen sich qualitativ auf das Sulfon 34 übertragen, denn auch in diesem System wird die Rotation durch

den räumlich sehr anspruchsvollen Sauerstoff behindert.



34

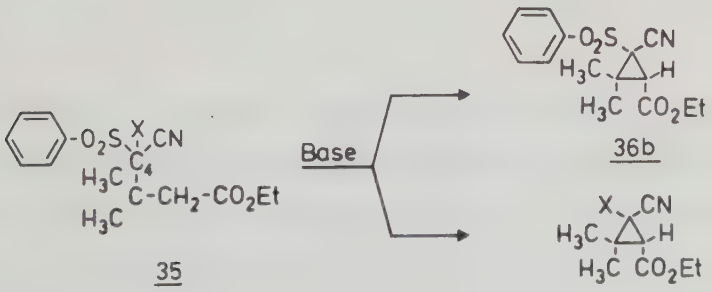
Die Kohlenstoffatome C-1 und C-5 bzw. C-2 und C-4 des Piperidinrestes sind nicht äquivalent. So liegt die Resonanzfrequenz des syn-Kohlenstoffatoms C-1 höher als die des anti-Kohlenstoffs C-5. Eine Erklärung für die beobachtete Hochfeldverschiebung des Signals des γ-Substituenten ist der Anisotropieeffekt der Carbonylgruppe. Die durch Überlappung zweier geeigneter Orbitale des Sauerstoffs und Wasserstoffs auftretende Elektronendelokalisation bewirkt eine charakteristische Verschiebung des Signals des γ-Substituenten zu kleineren δ-Werten. Bei der anti-Anordnung ist eine solche Orbitalüberlappung nicht möglich.

Das korrespondierende ^{13}C -off resonanz-NMR-Spektrum zeigt für die Kohlenstoffatome C-1 und C-5 leicht verbreiterte Tripletts. Die Aufspaltungen der Signale für die Atome C-2, C-3 und C-4 zeigen sich nur in einer Linienverbreiterung. Die Daten der Elementaranalyse, zum IR- und Massenspektrum werden im experimentellen Teil aufgeführt.

3.5 4-Cyan-3,3-dimethyl-4-halogen-4-phenylsulfonyl-butansäureethylester (35)

Die Reduktion der Cyangruppe im Sulfon 22c zum Amin konnte, wie unter 3.3 beschrieben, nicht durchgeführt werden. Eine andere Möglichkeit, ausgehend vom Sulfon 22c zu einem Cyclopropanring zu gelangen, besteht in der Blockierung des Methinprotons durch Austausch gegen eine Funktion, die durch Basen nicht verändert werden kann, sich aber im Hinblick auf das Zielmolekül 4 leicht wieder entfernen läßt. Diese Funktion kann nur als Kation eingeführt werden, da schon unter milden basischen Bedingungen das α-Sulfonylcarbeniumion gebildet wird. Die Abspaltung eines Hydrid-Ions unter Bildung eines α-Sulfonylkations ist nicht möglich.

Für den Austausch des aciden Protons bietet sich ein Halogenatom an. Durch Besetzung der aktiven α-Position sollte dann eine Cyclisierung zum Cyclopropansystem unter Austritt des Halogenatoms oder der Sulfonylgruppe zu den Verbindungen 36b und 37 möglich sein (Schema 24).



35 36b 37

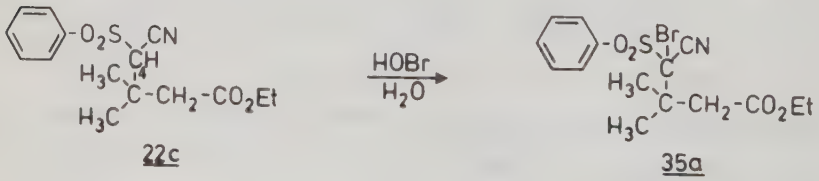
Schema 24

3.5.1 4-Brom-4-cyan-3,3-dimethyl-4-phenylsulfonyl-butansäureethylester (35a)

3.5.1.1 Synthese von Verbindung 35a

Die Einführung eines Bromatoms in das Sulfon 22c durch Austausch des aciden Wasserstoffs am C-4 Kohlenstoffatom bereitet keinerlei Schwierigkeiten.

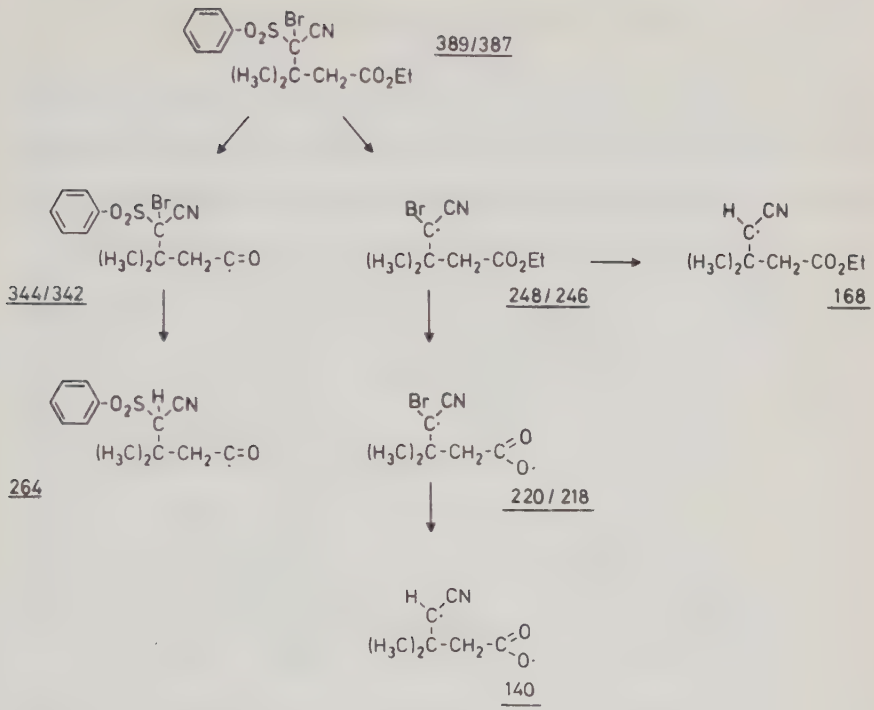
Durch Einwirkung einer Hypobromitlösung auf das Sulfon 22c wird in sehr guter Ausbeute die Verbindung 35a erhalten (Schema 25). Das Reaktionsprodukt ist in Wasser nicht löslich und fällt als rosafarbener Feststoff an. Nach dem Umkristallisieren aus Isopropanol erhält man farblose Kristalle, die bei 85°C schmelzen. Die Ausbeute nach dem Umkristallisieren beträgt 95 %.



22c 35a

Schema 25

Das Massenspektrum des Sulfons 35a zeigt keinen Molekülpeak. Infolge von Abspaltung des Ethanolatrestes der Esterfunktion im Massenspektrometer kann als höchstes Bruchstück nur die Masse m/e= 344/342 registriert werden. Schema 26 zeigt eine vollständige Interpretation des Massenspektrums von Verbindung 35a.



Schema 26

Das ^{1}H-NMR-Spektrum dieser Verbindung zeigt im Vergleich zu dem des Ausgangssulfons 22c eine Besonderheit.

Die geminale Kopplung der Methylenprotonen ist in der halogenierten Verbindung 35a aufgehoben oder so gering, daß sie im 90 MHz Spektrum nicht aufgelöst werden kann. Diese Angleichung an ein A_2-System deutet auf verschiedene Konformationen der Moleküle 22c und 35a hin. Das C-4 Kohlenstoffatom ist von drei

raumerfüllenden Substituenten umgeben, die bezüglich der Orientierung zum C-2 Atom gleichwertig sind. Im Gegensatz zu den Beobachtungen in Verbindung 22c nehmen sie keine Vorzugsorientierung bezüglich der Methylengruppierung ein. Durch die freie Drehbarkeit um die C-2, C-3-Bindungsachse wird die geminale Kopplung der Methylenprotonen wieder aufgehoben (Abbildung 11).

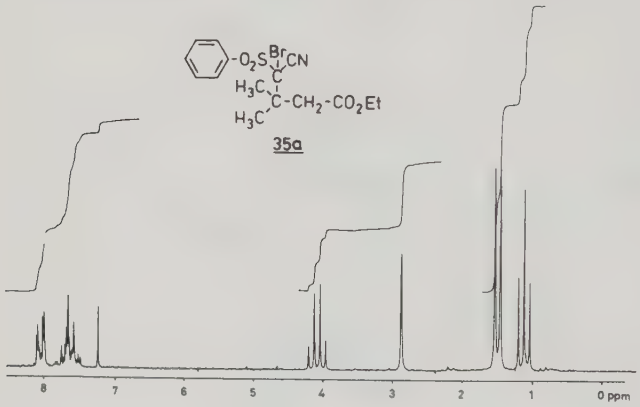


Abbildung 10 90 MHz ^{1}H-NMR-Spektrum von 35a in $CDCl_3$.

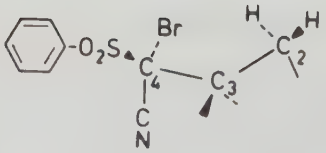
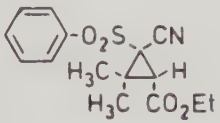


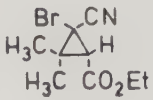
Abbildung 11

3.5.1.2 Cyclisierung des 4-Brom-4-cyan-3,3-dimethyl-4-phenylsulfonyl-butansäureethylester (35a)

Durch Einwirkung von Basen auf das Sulfon 35a sollte eines der beiden zur Carbonylfunktion α-ständigen Methylenprotonen abstrahiert werden und das entstehende α-Carbanion in einer intramolekularen Reaktion unter Eliminierung einer der beiden Abgangsgruppen zum Cyclopropanderivat cyclisieren. Beide Substituenten sind gute Abgangsgruppen und so ist die Bildung zweier unterschiedlich substituierter Cyclopropanverbindungen möglich (Schema 27).



36b



37a

Schema 27

Es lag nahe, die Cyclisierung unter den gleichen Bedingungen durchzuführen, die schon in früheren Versuchen zur Darstellung von Chrysanthemumsäurederivaten oder -vorläufern erarbeitet wurden[33,52]. Sehr häufig wird mit Natriumethanolat in Ethanol oder einem dipolar aprotischen Lösungsmittel gearbeitet.

Das Sulfon 35a wird in Ethanol gelöst und vorgelegt. Bei Raumtemperatur wird ein geringer Überschuß von Natriumethanolat, in Ethanol, zugetropft. Bei der Basenzugabe tritt geringfügige Erwärmung und schwache Dunkelfärbung ein. Das Reaktionsgemisch

wird auf 50°C erwärmt und bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde mittels Gaschromatographie verfolgt. Die in bestimmten Zeitabschnitten entnommenen Proben wurden mit Wasser versetzt, um alle Salze zu lösen, und die wässrige Lösung mit Ether extrahiert. Die Etherphase wurde kurz über Molekularsieb getrocknet und anschließend gaschromatographisch untersucht. Abbildung 12 zeigt das GC nach 48 stündiger Reaktionzeit, Tabelle 7 die Änderung der Peakintensitäten als Funktion der Zeit.

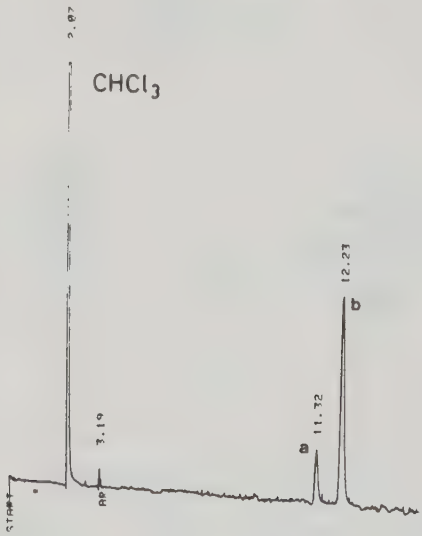


Abbildung 12

Peak	0,5 h	1,5 h	4,5 h	6 h	24 h	48 h
a	10,5 %	11,8 %	12,0 %	13,4 %	15,5 %	15,5 %
b	70,6 %	70,6 %	70,1 %	71,7 %	69,5 %	69,5 %

Tabelle 7

Durch Vergleichs- und Mischspritze konnte Peak b) dem Ausgangssulfon 35a zugeordnet werden. Peak a), mit geringfügig kürzerer Retentionszeit, ist ein neues Umsetzungsprodukt. Die Gaschromatographie erfolgte auf einer SE 52 (Methylphenylsilicon) -Säule von 20m Länge bei einer Ofentemperatur von 210°C.

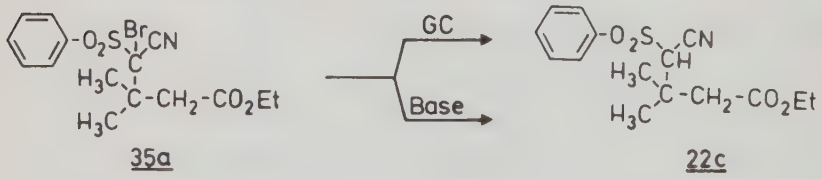
Das Gaschromatogramm zeigte nur einen geringen Umsatz und eine erste Analyse erfolgte durch Kopplung mit dem Massenspektrometer. Wie schon bei anderen Sulfonen mit Esterfunktionen häufig beobachtet wurde, spalten diese unter den Analysenbedingungen Alkoholat ab. Das GC/MS ergab für Verbindung a) eine Masse von m/e= 261/262 und für Verbindung b) die Masse m/e= 309.

Das Massenspektrum b) überraschte, da es nicht mit dem für das Bromid 35a gemessenen übereinstimmte. Stattdessen ergab eine genaue Analyse das gleiche Fragmentierungsmuster wie das des protonierten Sulfons 22c. Vergleichsspritzen von 22c und 35a ergaben für beide Verbindungen identische Gaschromatogramme. Die GC/MS-Kopplung zeigte für beide Verbindungen die gleichen Massenspektren. Diese Beobachtung deutete darauf hin, daß sich das Bromid 35a auf der Säule oder im Massenspektrometer zersetzt. Detektiert wird nur der 4-Cyan-3,3-dimethyl-4-phenylsulfonyl-butansäureethylester (22c).

Anhand der Gaschromatogramme konnte nicht entschieden werden, ob die Bildung des Sulfons 22c bereits in der Reaktionslösung oder erst im Gaschromatograph erfolgte.

Nach dem Aufarbeiten des Reaktionsgemisches mit Wasser und anschließender Etherextraktion fällt nach dem Abrotieren des Ethers im Wasserstrahlvakuum ein farbloser, kristalliner Feststoff aus. Das ^{1}H-NMR-Spektrum des Reaktionsgemisches zeigt nicht das für das Ausgangsbromid 35a erwartete Bandenmuster, sondern ist bis auf kleine, zusätzliche Signale im Bereich zwischen δ= 3 und 1 ppm identisch mit dem von Verbindung 22a. Sehr schön ist dies an der Aufspaltung der Signale der Methylenprotonen zu erkennen. Sie zeigen das gleiche Muster wie für die Verbindung 22c auf Seite 35 beschrieben.

Das bedeutet, nicht nur unter den Bedingungen der Gaschromatographie bildet sich das Sulfon 22c unter Bromabspaltung sondern auch unter den basischen Reaktionsbedingungen (Schema 28).



35a 22c

Schema 28

Das Brom, als Kation in das Sulfon 35a eingeführt, wird als solches wieder abgespalten. Würde es als Anion austreten, was den basischen Reaktionsbedingungen entsprechen würde, entstünde ein α-Sulfonylcarbeniumion, das durch die beiden stark elektro-

nenziehenden Substituenten extrem destabilsiert wäre. Die Ausbildung des α-Sulfonylcarbanions ist wegen seiner Stabilisierung wahrscheinlicher.

Worauf ist die Abspaltung des Bromkations zurückzuführen?

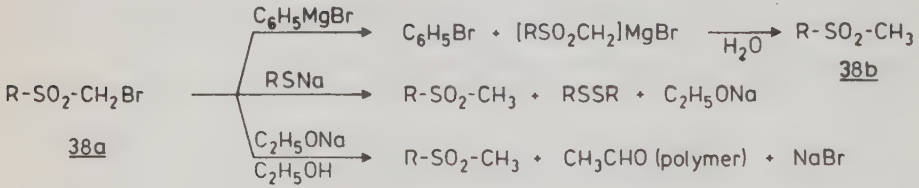
Der Einfluß von destabilisierenden Gruppen wie -COOR, -CN, auf einen benachbarten Substituenten kann teilweise auf den elektronenziehenden Charakter, teilweise aber auch auf deren Beteiligung an Reaktionen (Schema 29) zurückgeführt werden[61]. Bei bestimmten Reaktionen [62] erfolgt beispielsweise eine Addition des Broms an die Carbonylfunktion (Schema 29).

Schema 29

Ausgehend von diesen Beobachtungen darf gefolgert werden, daß eine Vielzahl von Faktoren den Einfluß von elektronenziehenden Gruppen auf Halogenatome in α-Position zu diesen bestimmen.

Für α-Bromsulfone wird erwartet, daß die elektronenziehende Sulfonylgruppe nur eine geringe oder gar keine Tendenz zeigt, an Reaktionen, ähnlich der Keto-Gruppe, teilzunehmen. Anionotropie ist für α-Bromsulfone unwahrscheinlch und die Addition an die Sulfonylgruppe würde eine Valenzschalenaufweitung des Schwefels vorausetzen [63].

Die Untersuchungen von ZIEGLER und CONNERS[61] lassen den Schluß zu, daß die Sulfonylgruppe eine Reaktivitätssteigerung des Halogens in Oxidationsreaktionen bewirkt. Dies bedeutet einen positiven Charakter für das Halogenatom. So reagiert zum Beispiel Sulfonylmethylbromid 38a zu Sulfonylmethan 38b bei Behandlung mit den Natriumsalzen von n-Butylmercaptan, p-Thiophenol oder Ethanol. Andere Produkte sind Aldehyde, Brombenzol und Disulfide (Schema 30).



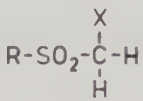
Schema 30

Ein ähnliches Reaktionsverhalten wird bei Verbindungen beobachtet, die ebenfalls ein "positiviertes" Halogen enthalten.

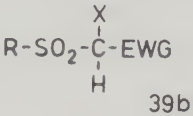
α-Bromsulfone erweisen sich gegenüber einer Vielzahl von Reagenzien als inert, mit Ausnahme von Oxidations- und Reduktionsmitteln. Sie werden nicht angegriffen durch Tetrahydrochinolin, Dimethylamin, alkoholisches Silbernitrat, Natriumacetat und Natriumcyanid [61]. Sie sind demnach weniger reaktiv als α-Halogenketone. Die Sulfonylgruppe scheint den Untersuchungen nach, auf solche Reaktionen einen desaktivierenden Einfluß auszuüben. Dies mag eine spezifische Eigenart der Sulfonylgruppe sein, obwohl dieser Trend auch schon bei α-Halogenketonen beobachtet

worden ist[64]. Es erscheint deshalb als wahrscheinlich, daß die gesteigerte Reaktivität des Halogens in vielen Reaktionen auch auf die in Schema 29 abgebildete vorgelagerte Reaktion desselben mit ungesättigten Gruppen zurückzuführen ist. Ist dies nicht möglich, erhält das Halogenatom einen deutlich "positivierten" Charakter.

Die von ZIEGLER und CONNERS [61] zusammengefaßten und erweiterten Untersuchungen über α-Bromsulfone bestätigen die bei der Umsetzung von Sulfon 35a mit Natriumethanolat gemachten Beobachtungen. Die Positivierung wird im Sulfon 35a durch eine weitere elektronenziehende Gruppe (EWG= electron withdrawing group) verstärkt.



39a



39b

Wenn schon bei Bromiden des Typs 39a durch Behandlung mit Basen das Halogenatom gegen Wasserstoff ausgetauscht werden kann, so muß dies für Bromide des Typs 39b in verstärktem Maße gelten. Sie sollten noch leichter unter Bildung eines stabilen α-Sulfonylcarbanions ein Bromkation abspalten können.

Die Bildung des protonierten Sulfons 22c sowohl unter den Reaktionsbedingungen als auch unter den Bedingungen der Gaschromatographie kann auf diese Weise erklärt werden.

Die Identifizierung der Verbindung a) des Gaschromatogramms auf Seite 60 gestaltete sich dagegen schwieriger. Das GC/MS ergab

für diese Verbindung ein Massenfragment m/e= 261/262. Dies kann der Molekülpeak der neu gebildeten Verbindung, oder aber nur ein Bruchstück sein. Da Ethylester sehr leicht Ethanol abspalten, könnte es sich auch um eine Verbindung der Masse m/e= 306/307 handeln. Diese Masse entspräche der der Cyclopropanverbindung 36b, was als Arbeitshypothese angenommen wurde.

Das Sulfon 22c und die Cyclopropanverbindung 36b zeichnen sich durch die gleichen funktionellen Gruppen aus (-CN,-COOR,-SO_2Ph); die Massendifferenz beträgt 2. Die Trennung der beiden Verbindungen 22c und 36b gelang zwar auf einer analytischen Säule (SE 52), war aber auf der entsprechenden präparativen Säule nicht durchführbar. Die notwendigen hohen Temperaturen von 240°C und Retentionszeiten von über 30 Minuten führten ausschließlich zu einem Signalgebirge, das keine Zuordnung mehr gestattete.

So erfolgte die Identifizierung durch mehrmalige säulenchromatographische Trennung (siehe experimentellen Teil).

Wegen der aufwendigen Reinigung und der nur geringen Umsetzung war die isolierte Substanzmenge sehr gering. Es konnten 5 % isoliert werden. Diese Menge reichte für die Identifizierung mittels des ^{1}H-NMR- und IR-Spektrums aus. Nach Auswertung der Spektren entstand der 2-Cyan-3,3-dimethyl-2-phenylsulfonyl-cyclopropan-1-carbonsäureethylester (36b).

Durch die Esterfunktion wird das Proton am C-1 Kohlenstoff des Cyclopropanringes zu tiefem Feld nach δ= 3.01 ppm verschoben.

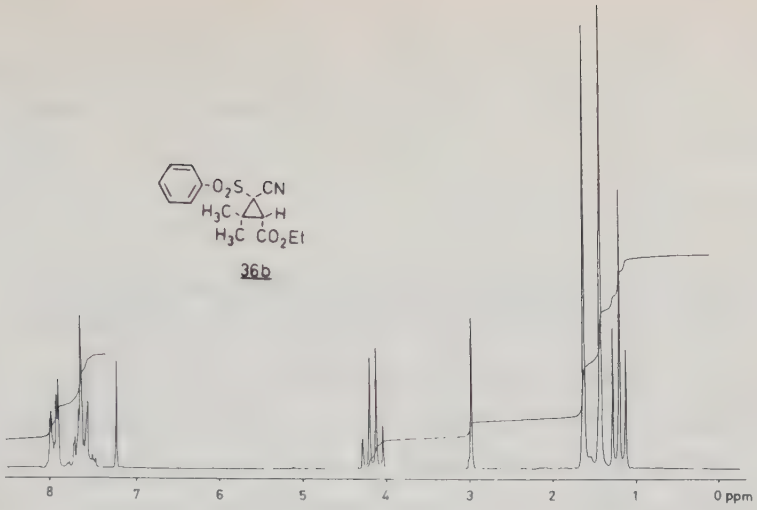


Abbildung 13 90 MHz ^{1}H-NMR-Spektrum von 36b in $CDCl_3$.

Die Identifizierung als Cyclopropanderivat ermutigte trotz der leichten Abspaltungstendenz des Broms zu weiteren Untersuchungen der Cyclisierungsreaktion. Es wurden eine Vielzahl von Versuchen durchgeführt, die in Tabelle 8 unter genauer Angabe der Reaktionsbedingungen aufgeführt sind.

Wie diese Übersicht zeigt, bleibt die Umsetzung mit Natriumethanolat in Ethanol, unter welchen Bedingungen auch durchgeführt, die beste Methode, bei der Cyclisierung zu 36b beobachtet wird. Alle anderen Umsetzungen führen quantitativ zu Verbindung 22c.

Das Halogenatom, gebunden an einen Kohlenstoff der zwei stark elektronenziehende Substituenten und einen schwach schiebenden Rest trägt, tritt unter dem Einfluß von Base als Kation aus und zwar noch bevor in α-Stellung zur Esterfunktion ein Proton

entfernt werden kann (Schema 28). Beim Austritt hinterläßt es ein Carbanion, dessen Ladung stabilisiert ist. Selbst bei langsamer Bildung des α-Carbanions verhindert diese Ladung eine Cyclisierung.

Base	Lsgm.	Zugabe	Verh.	T [°C]	t [h]	Produkte
NaH	DMF	B,S	1,1:1	60	21	22c
NaOEt	EtOH	S,B	1,2:1	78	0,1	22c,35a,36b
NaH	DMF	B,S	1,1:1	25	24	22c
n-BuLi	THF	S,B	1:1	-78/25	0,5/24	22c
K-tert-butylat	EtOH DMF	S,B	1:1	0/50	2	35a
NaOEt	EtOH	B,S	1:1	50	2	22c,36b
NaOEt	EtOH	B,S_f	1:1	50	18	22c,36b
K-tert-butylat	EtOH	B,S_f	1:1	50	2	22c,36b
	EtOH	B,S_f	1:1	50	3,5	35a
NaOEt	EtOH	S,B	1,1:1	50	3	22c,36b
NEt_3	DMF	S,B	2:1	25/50	7/14	22c
K_2CO_3	Aceton	S,B	3:1	64	18	22c
LDA	THF	S,B	1:1	-40/20	0,2/3	22c

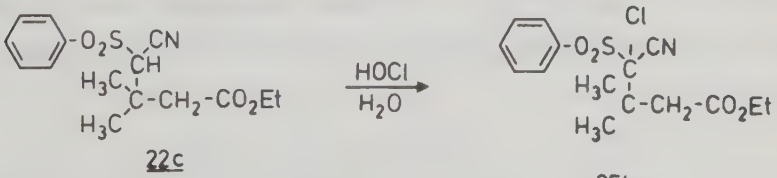
Tabelle 8 B=Base, S=Sulfon, S_f=ungelöstes Sulfon

Ebenso wäre der Austritt eines Bromradikals denkbar und es entstünde ein α-Sulfonylradikal.

Dafür, daß die Bildung eines Radikals möglich, wenn auch unter den Reaktionsbedingungen nicht sehr wahrscheinlich ist, spricht die Umsetzung des Bromids 35a mit Toluol in der Siedehitze. Nach 18 stündigem Erhitzen von 35a in Toluol konnte quantitativ die protonierte Verbindung 22c isoliert werden. Benzylbromid wurde gaschromatographisch in Spuren nachgewiesen. Dagegen führte 24 stündiges Erhitzen in Acetonitril auf 80°C nicht zu einer Zersetzung. Es wurde quantitativ das Ausgangsprodukt 35a isoliert.

3.5.2 Cyclisierungsversuche mit 4-Chlor-4-cyan-3,3-dimethyl-4-phenylsulfonyl-butansäureethylester (35b)

Die Darstellung der chlorierten Verbindung 35b aus dem Sulfon 22c gelingt mit vergleichbar guten Ausbeuten, wie die des Sulfons 35a. Durch Einleiten von Chlor in eine wässrige Natronlaugelösung wird bei 0°C das Hypochlorit hergestellt und anschließend das Sulfon 22c zugegeben. In 90 %iger Ausbeute kann Sulfon 35b isoliert werden (Schema 31).



22c 35b

Schema 31

Die chlorierte Verbindung 35b zeichnet sich im Vergleich zur Bromverbindung 35a durch eine stärkere Kohlenstoff-Halogen Bindung aus. Geht man von gemittelten Werten für die Bindungsenthalpie aus, so liegt die C-Cl Bindung mit 339 KJ/Mol um 54 KJ/Mol über der C-Br Bindungsenthalpie[65]. Da das Chloridion noch gute Abgangsgruppeneigenschaften besitzt, wurden mit dieser Verbindung Cyclisierungsreaktionen vorgenommen. Die stabilere Kohlenstoff-Halogen Bindung sollte in größerem Maße die Ausbildung des Cyclopropanderivates 36b erlauben. Tabelle 9 zeigt die durchgeführten Versuche.

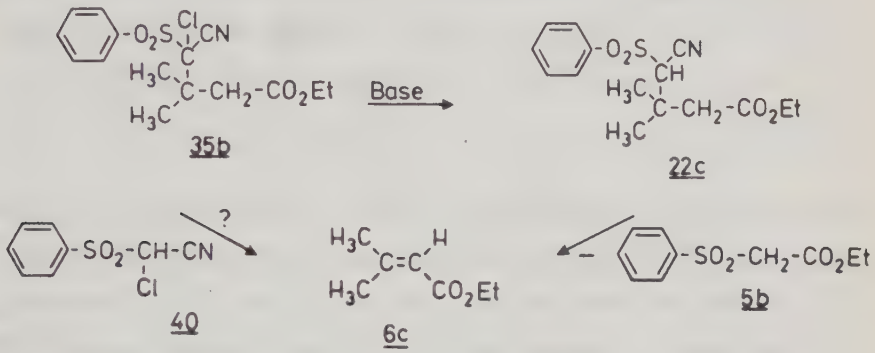
Base	Lsgm.	Zugabe	Verh.	T [°C]	t [h]	Produkte
NaOEt	EtOH	S,B	1:1	60	4	22c, 36b
K-tert-butylat	EtOH	S,B	1,1:1	25	2	22c, 6c
n-BuLi	THF	S,B	1:1	-70/25	1/0,25	22c
n-BuLi	Ether	S,B	1:1	25	0,5	22c, 35b

Tabelle 9 S=Sulfon, B=Base

Sie ergeben keine Verbesserung der Cyclopropanbildung im Vergleich zur bromierten Verbindung 35a. Die Reaktion mit Natriumethanolat in Ethanol führt in geringen Mengen zur Dreiringbildung 36b. Die Umsetzung verlief aber keineswegs mit besseren Ausbeuten.

Eine bislang nicht beobachtete Reaktion war die Bildung von 3,3-Dimethylacrylsäureester 6c bei Verwendung der Base Kalium-

tert.butylat. Unter diesen Bedingungen trat geringfügig Retro-Michael-Addition ein. Die Verbindung 40 konnte nicht nachgewiesen werden (Schema 32).

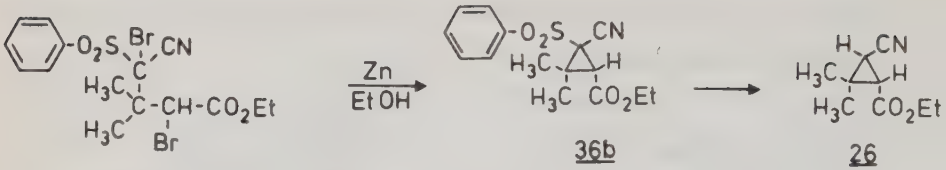


Schema 32

3.6 Darstellungsversuche des 4-Cyan-2,4-dibrom-3,3-dimethyl-3-phenylsulfonyl-butansäureethylester (41)

Eine der klassischen Darstellungsweisen für Cyclopropansysteme geht von 1,3-Dihalogenverbindungen aus, die durch Einwirkung von Natrium[66] oder Zinkstaub[67] in die entsprechenden cyclischen Verbindungen überführt werden. Dabei finden meistens die Dibromverbindungen Anwendung. Sie sind stabiler als die entsprechenden Diiod- und wesentlich reaktiver als die Dichlorverbindungen. Durch die Umsetzung von 1,3 Dibromiden mit Zinkstaub gelingt die Synthese einer Vielzahl von Cyclopropanverbindungen. Diese Synthesemethode sollte auf die Bildung des Sul-

fons 36c übertragen werden (Schema 33).



41 36b 26

Schema 33

Diese Umsetzung verlangte die Synthese von Sulfon 41. Es lag nahe, die für die Bildung des Monobromids 35a gefundene und auf Seite 56 beschriebene Synthese auf die Bildung des Dibromids 41 zu übertragen. Es bestand die Möglichkeit, a) ausgehend von der protonierten Verbindung 22c mit einem Überschuß an Hypobromit gleich zum Dibromid zu gelangen, oder b) das isolierte Monobromid 35a mit weiterem Hypobromit umzusetzen. Beide Wege führten jedoch ausschließlich zur Bildung des Monobromids 35a. Trotz Variation der Reaktionsbedingungen konnte entweder keine oder nur Bromierung bis zur Stufe der einfach halogenierten Verbindung 35a beobachtet werden.

Die Identifizierung der Reaktionsprodukte erfolgte durch Aufnahme der ^{1}H-NMR-Spektren.

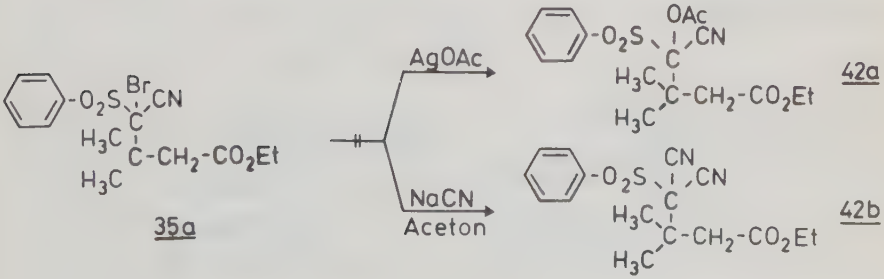
Demnach sind die Methylenprotonen in α-Carbonylstellung nicht genügend acide, um gegen Brom ausgetauscht zu werden.

3.7 Umsetzung von Sulfon 35a mit Natriumcyanid und Silberacetat

ZIEGLER und CONNERS[61)] beschreiben in ihrer Studie über α-Bromsulfone deren inertes Verhalten gegenüber einer Vielzahl von Reagenzien, wie Natriumcyanid und Silberacetat.

Die Versuche wurden ebenfalls mit dem Sulfon 35a durchgeführt.

Das Bromid 35a wird mit äquivalenten Mengen Silberacetat 24 Stunden in Acetonitril unter Rückfluß erhitzt. Im Verlaufe der Reaktion tritt langsame Blaufärbung ein und nach Ablauf der Reaktionszeit enthält die Lösung einen schwarzen Feststoff. Es wird aufgearbeitet und ein zähflüssiges, gelbgefärbtes Rohprodukt erhalten, das ein Gemisch aus 35a und 22c darstellt. Die Zuordnung kann eindeutig mit Hilfe des ^{1}H-NMR-Spektrums getroffen werden. Ein Austausch des Bromatoms gegen den Acetatrest konnte nicht erreicht werden.

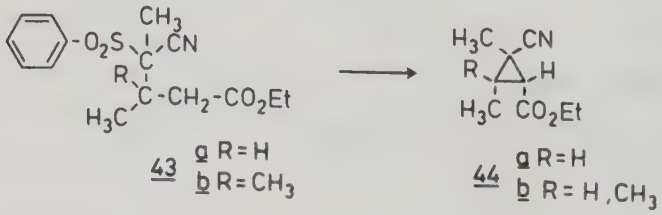


Schema 34

Ebenso führt die Umsetzung mit Natriumcyanid/Natriumiodid in Aceton bei einer Reaktionszeit von 48 Stunden bei Raumtemperatur und 2 Stunden bei 64°C nicht zu dem gewünschten Austausch des Halogenatoms. Auch kann neben dem Ausgangsprodukt nur protonierte Verbindung 22c isoliert werden (Schema 34).

3.8 Einführung einer Methylgruppe in die 4-Stellung von Sulfon 22

Die Cyclisierungsversuche der Sulfone 22c und 35a haben nicht zu einem befriedigenden Ergebnis geführt. Sowohl die C-H als auch die C-Halogen Bindungen sind durch die beiden elektronenziehenden Gruppen so geschwächt, daß bei Zugabe von Base spontan das α-Sulfonylcarbanion gebildet wird. Es ist stabil und zu keiner weiteren Reaktion unter den Reaktionsbedingungen befähigt. Durch Einführung einer Methylgruppe am C-4 Atom sollte untersucht werden, inwieweit durch Blockierung der 4-Position eine Cyclisierung unter Abspaltung des Sulfonylrestes möglich ist (Schema 35).



43 a R=H, b R=CH3 → 44 a R=H, b R=H,CH3

Schema 35

3.8.1 Darstellung des 4-Cyan-3-methyl-4-phenylsulfonyl-pentansäureethylester (43a)

Das Sulfon 22b wird in absolutem Tetrahydrofuran gelöst und auf -70°C gekühlt. Mit Hilfe einer Spritze werden äquimolare Mengen n-BuLi langsam zugetropft. Zur vollständigen Salzbildung wird 10 Minuten gerührt und anschließend das Methyliodid in äquimolarer Menge zugegeben. Man läßt langsam auf Raumtemperatur erwärmen und rührt weitere 3 Stunden. Nach der Aufarbeitung mit Wasser und Ether wird ein öliges, leicht gelbes Produkt erhalten. Das Gaschromatogramm zeigt vollständige Umsetzung zu einem neuen Produkt mit höherer Retentionszeit. Es gelang nicht, das Sulfon auszufällen. Das Massenspektrum der isolierten Verbindung 43a zeigt als höchstes Massenfragment m/e= 264/265. Dies entspricht einer Molekülmasse von 309, unter Annahme der Ethanolabspaltung im Spektrometer. Der Vergleich mit dem Massenspektrum des Sulfons 22c zeigt das gleiche Fragmentierungsmuster; das Verhältnis der Signalintensitäten ist allerdings verschieden. Das ^{1}H-NMR-Spektrum unterscheidet sich, wie erwartet, sehr von dem des Sulfons 22c. Abbildung 14 zeigt das 400 MHz ^{1}H-NMR-Spektrum des Sulfons 43a.

Das beobachtete Aufspaltungsmuster der Methylenprotonen ist ein typisches Beispiel für einen Diastereotropieeffekt. Obwohl die Methylengruppe frei drehbar ist, sind die beiden Protonen nicht äquivalent. Durch das benachbarte Asymmetriezentrum befinden sie sich unabhängig von der Konformation stets in verschiedener chemischer Umgebung. Sie zeigen deshalb im ^{1}H-NMR-Spektrum das

typisches Dublett eines AB-Systems, das durch das benachbarte Proton in ein weiteres Dublett aufgespalten wird. Durch Doppelresonanzexperimente konnten die Signale bei δ = 3.10, 2.80 und 2.20 ppm einem Diastereomeren zugeordnet werden.

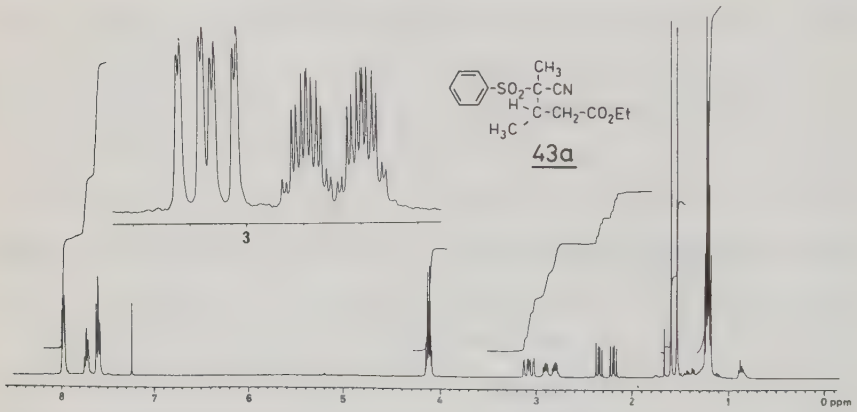


Abbildung 14 400 MHz ^{1}H-NMR-Spektrum von 43a in $CDCl_3$.

3.8.2 Darstellung des 4-Cyan-3,3-dimethyl-4-phenylsulfonyl-pentansäureethylester (43b)

Die Umsetzung des Sulfons 22c mit n-BuLi in Tetrahydrofuran und Methyliodid verläuft unter den gleichen Reaktionsbedingungen ebenfalls mit guten Ausbeuten zum 4-Cyan-3,3-dimethyl-4-phenylsulfonyl-pentansäureethylester (43b).

3.8.3 Umsetzung der Sulfone 43a und 43b mit Basen

Mit Basen sollte gemäß Schema 35 eine Cyclisierung der Sulfone 43a und 43b zu den entsprechenden Cyclopropanderivaten 44a,b erreicht werden. Zu diesem Zweck wurden die Sulfone mit verschiedenen Basen und in unterschiedlichen Lösungsmitteln umgesetzt. Tabelle 10 gibt eine Übersicht der durchgeführten Versuche.

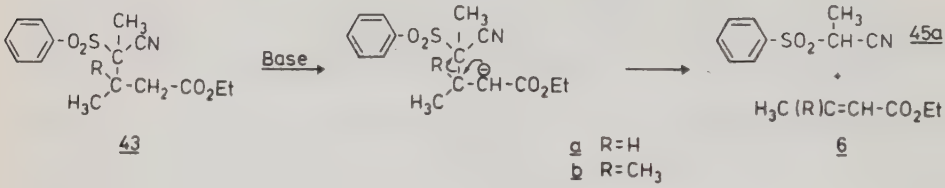
R	Base	Lsgm.	T[°C]	t[h]	Produkte
H	n-BuLi	HMPT	RT	24	6b, 45a
CH_3	n-BuLi	HMPT	RT	24	6c, 45a
CH_3	n-BuLi	THF	-70	1	43b
CH_3	LDA	THF	RT	18	6c, 43b, 45a
CH_3	NaOEt	THF	60	4	6c, 45a

Tabelle 10

Bei allen Versuchen, mit Ausnahme des Ansatzes mit n-BuLi bei -70°C, entstanden 3,3-Dimethylacrylsäureester (6c) (3-Methylacrylsäureester (6b)) und eine neue Verbindung mit der Masse m/e= 195. Bei diesem Produkt handelt es sich um ein substituiertes Phenylsulfonylacetonitril (45a). Es ist durch Retro-Michael-Addition aus dem Sulfon 43b entstanden (Schema 36).

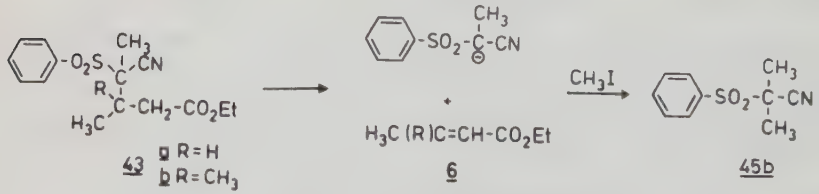
Wieder ist die Ausbildung eines α-Sulfonylcarbanions der entscheidende Reaktionsschritt. Nach der Bildung des α-Carbanions entsteht durch Abspaltung eines Molekül Esters das α-Sulfonyl-

carbanion. Beim wässrigen Aufarbeiten wird es protoniert und kann als Feststoff isoliert werden.



Schema 36

Eine ähnliche Beobachtung wurde bei der Synthese der Sulfone 43a und 43b gemacht. Beim Einsatz eines Überschusses Base und Methyliodid entstand eine Verbindung, der nach GC/MS-Kopplung die Masse m/e= 209 zugeordnet werden konnte. Diese Masse entspricht der des dimethylierten Phenylsulfonylacetonitrils 45b. Nach der Bildung der in 4-Stellung methylierten Verbindung abstrahiert die überschüssige Base ein Proton in α-Stellung zur Carbonylfunktion. Dieses Anion bildet in einer Retro-Michael-Addition wieder das α-Sulfonylcarbanion, das mit überschüssigem Methyliodid weiterreagiert (Schema 37).



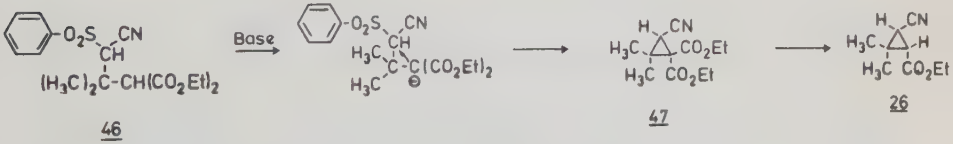
Schema 37

Auf dem Weg der C-4 Blockierung durch Einführung einer Methylgruppe ist es gelungen, durch Basen in α-Position zur Carbonylfunktion das Anion zu bilden. Es reagiert jedoch sofort in der Weise weiter, daß ein stabiles α-Sulfonylcarbanion gebildet wird. Diese Tendenz ist eigenen Beobachtungen zufolge wesentlich ausgeprägter als die Cyclisierung unter Abspaltung eines Sulfonylrestes.

3.9 Darstellungsversuche von 4-Cyan-3,3-dimethyl-1-ethoxycarbonyl-4-phenylsulfonyl-butansäureethylester (46)

Die Behandlung des Sulfons 22c mit Base führt nicht unter Abspaltung des Sulfonylrestes zur Bildung des Cyclopropanringes 26, da das Proton in 4-Stellung acider ist als das in 2-Stellung. Bei Basenzugabe entsteht daher bevorzugt das C-4 Carbanion, das nicht zum Cyclopropanring cyclisieren kann.

Eine Nivellierung der Aciditäten in 2- und 4-Stellung sollte durch den Einbau einer zweiten Carbonsäurefunktion in 2-Stellung erfolgen. Ein dann gebildetes Carbanion sollte in einer Gleichgewichtsreaktion zum thermodynamisch stabilen Cyclopropanring abreagieren (Schema 38).

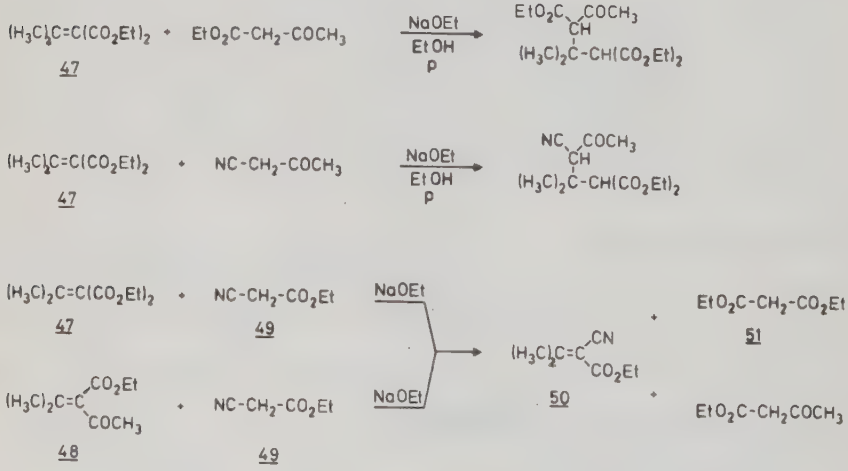


46 47 26

Schema 38

3.9.1 Eigenschaften von Isoproylidenmalonsäurediethylester (47)

SCHEIBER und MEISEL[68] veröffentlichten eine Reihe von Untersuchungen, die sich mit der Anlagerung von Diacylmethanen an Verbindungen vom Typ des Isopropylidenmalonsäureesters 47 befassen. Sie stellten bei vielen Umsetzungen von den Erwartungen abweichende Ergebnisse fest. Der Ester 47 trat mit dem Natriumsalz einer Diacylmethanverbindung nicht in der gewünschten Weise in Reaktion oder nur unter drastischen Bedingungen. Schema 39 zeigt einige Reaktionen.



Schema 39

Beachtenswert sind die Umsetzungen von Isopropylidenmalonester (47) und -acetessigester (48) mit Cyanessigsäureethylester

(49). In beiden Fällen entsteht in Alkohol oder Ether bei Einsatz des entsprechenden Anions des Cyanessigesters (49) ein und dasselbe Produkt, der Isopropylidencyanessigester (50), was nur durch Verdrängung von Malonester bzw. Acetessigester möglich ist.

Die Untersuchungen zeigen weiter, daß der Isopropylidencyanessigester (50) die Natriumverbindungen der Diacylmethane 49 und 51 nicht addiert.

3.9.2 Umsetzung von Phenylsulfonylacetonitril (5a) mit Isopropylidenmalonester (47)

In Schema 39 wurden die unterschiedlichen Reaktionsmöglichkeiten des Isopropylidenmalonesters (47) aufgezeigt. Die nucleophile Addition von Phenylsulfonylacetonitril (5a) sollte zum Additionsprodukt 46 führen (Schema 38).

Der erste Umsetzungsversuch wird mit Triethylamin als Base durchgeführt. Das Sulfon wird in DMF gelöst und im Reaktionskolben vorgelegt. Anschließend tropft man im Abstand von fünf Minuten Base und Malonester 47 zu. Bei Raumtemperatur erfolgt innerhalb einer Woche keine Umsetzung. Das Gaschromatogramm der aufgearbeiteten Reaktionslösung zeigt ausschließlich die Ausgangsverbindungen. Ein weiterer Versuch wurde mit Natriumethanolat, ebenfalls in DMF durchgeführt. Das Gaschromatogramm zeigt neben den beiden Ausgangsverbindungen 5a und 47 die Bil-

dung von drei neuen Produkten, allerdings in sehr geringer Konzentration. Zwei Verbindungen haben eine höhere, eine eine geringere Retentionszeit als die Ausgangsverbindungen.

Bei weiteren Umsetzungsversuchen wurden keine neuen Verbindungen gebildet. Ausschließlich der prozentuale Anteil der Nebenprodukte variierte von Ansatz zu Ansatz. Tabelle 11 zeigt eine Zusammenstellung der Versuche.

Beim Versuch, die für die Umsetzung von Phenylsulfonylacetonitril (5a) mit 3,3-Dimethylacrylsäureester (6c) optimierten Bedingungen auf diese Reaktion zu übertragen, wurde vollständige Umsetzung des Sulfons 5a und des Malonesters 47 beobachtet. Das Gaschromatogramm zeigt die Bildung von drei Produkten, denen nach GC/MS-Kopplung die Massen m/e= 160, 221 und 315/316 zugeordnet werden konnten (siehe Abb. 15).

Base	Lsgm.	T [°C]	t[h]	Produkte
NEt_3	DMF	RT	1Woche	5a, 47
NaOEt	EtOH	78	16	5a, 47, ß*
NaOEt	DMF	RT 75	5 1	5a, 47, ß*
NaOEt	EtOH	100 Ampulle	24	5a, 47, ß*
NaH	DMF	80	17	5a, 47

*ß = Nebenprodukte

Tabelle 11

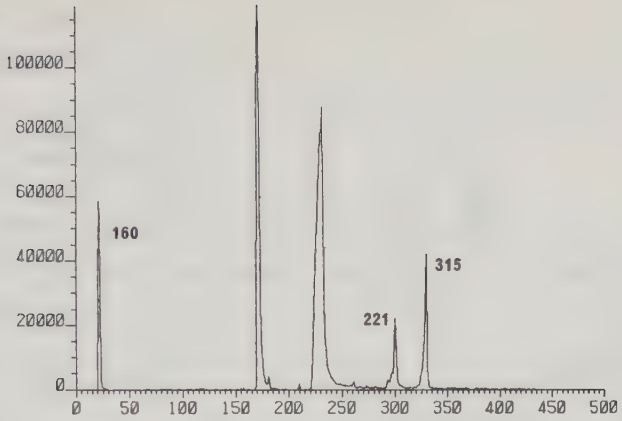


Abbildung 15 Gaschromatogramm der Umsetzung von 5a mit 47.

Nach präparativer Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel, mit Chloroform als Fließmittel, konnten zwei Produkte mit Hilfe der ^{1}H-NMR-Spektren identifiziert werden.

Die Verbindung mit der kleinsten Retentionszeit im Gaschromatogramm hat die Masse m/e= 160 und das ^{1}H-NMR-Spektrum stimmt mit dem des Malonsäurediethylesters (51) (Schema 39) überein. Die zweite unbekannte Verbindung besteht nach dem Massenspektrum aus der Sulfonylgruppierung (Fragment m/e= 141) und einem Rest der Masse m/e= 80. Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigt neben den aromatischen Protonen zwei Signale bei δ= 2.36 und 2.23 ppm. Die Integrationen verhalten sich wie 5:3 (Abb. 16).

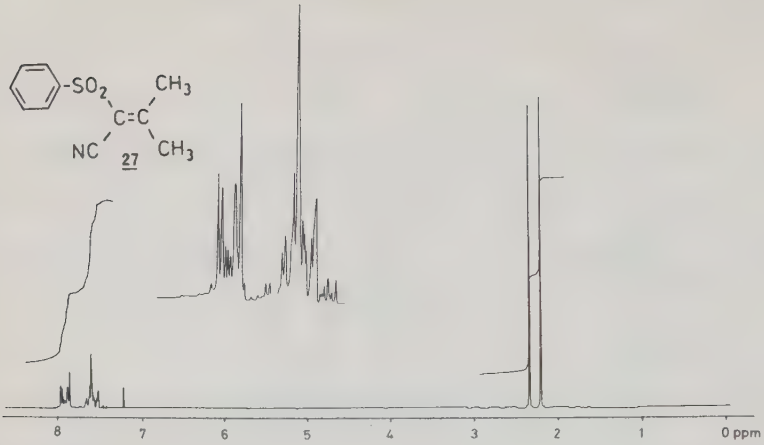
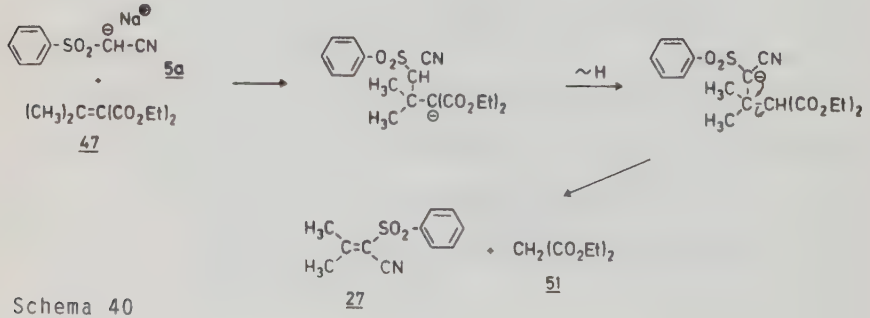


Abbildung 16 90 MHz ^{1}H-NMR-Spektrum von 27 in $CDCl_3$.

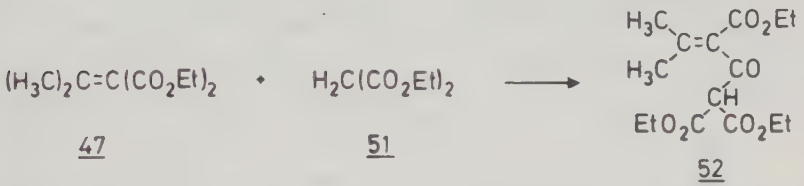
Bei dieser Verbindung handelt sich um das 3-Methyl-2-phenylsulfonyl-buten-2-säurenitrils (27). Diese Beobachtung steht im Einklang mit den Beabachtungen von SCHEIBER und MEISEL[68]. Der Isopropylidenmalonsäureester 47 reagiert mit dem Natriumsalz des Phenylsulfonylacetonitrils (5a) nach folgendem Mechanismus (Schema 40):



Schema 40

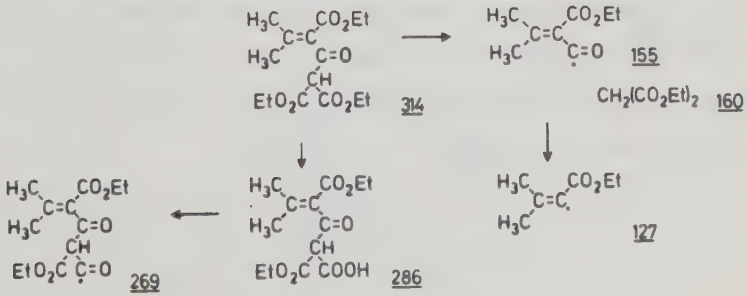
Die Malonestergruppierung wird durch die Phenylsulfonylacetonitrilgruppe ausgetauscht. Das dabei entstehende Vinylsulfon 27 ist gegenüber Basen nicht sehr stabil (siehe Seite 104). Aus diesem Grund konnte es in den Reaktionslösungen nur in geringer Konzentration gefunden werden.

Bei dem Produkt mit der höchsten Retentionszeit handelt es sich nach Auswertung des Massenspektrums um das Substitutionsprodukt des Malonesters 51 mit dem Isopropylidenmalonester 47. Unter Abspaltung von Ethanolat bildet sich Verbindung 52 (Schema 41).



Schema 41

52 konnte aus den Reaktionslösungen nicht isoliert werden, läßt sich aber durch das Massenspektrum eindeutig identifizieren (Abb. 17).



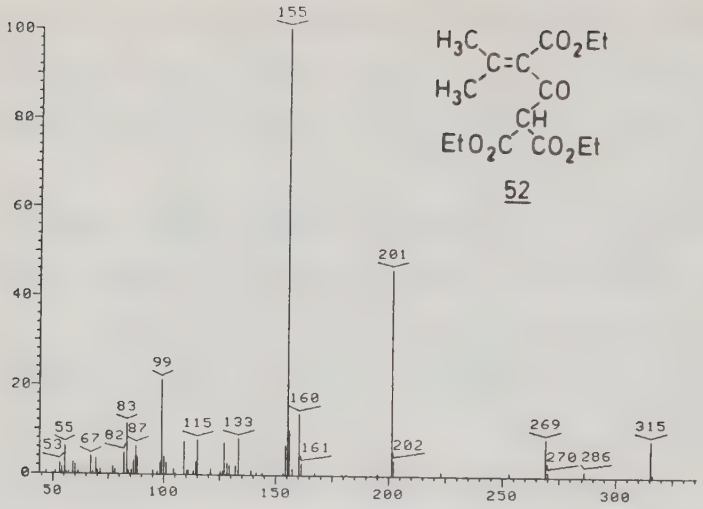
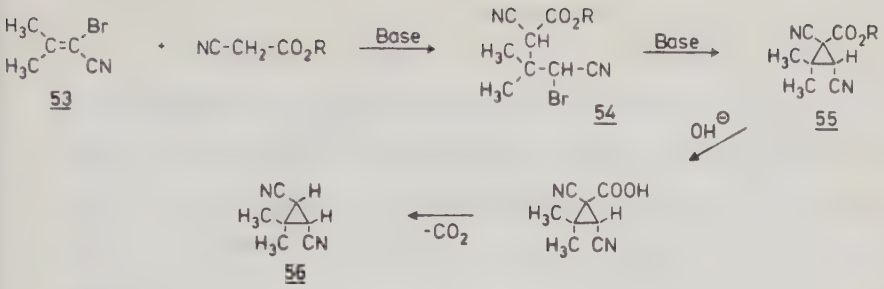


Abbildung 17

4. Cyclisierung durch Einführung einer Abgangsgruppe in die Olefinkomponente

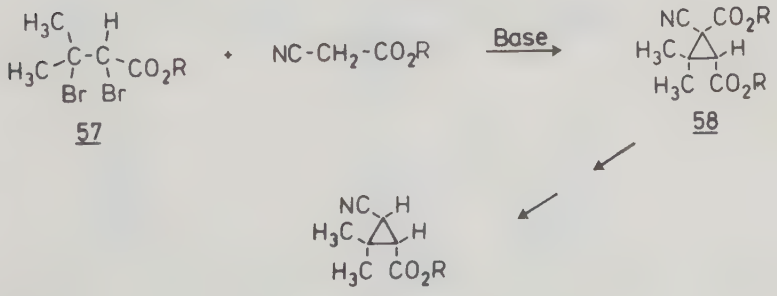
Eine vielversprechende Synthese von HOFFMANN und MAURER [69] gab Anlaß, das Konzept des Reaktionsweges zur Darstellung einer Vorstufe des Caronaldehyds (4) dahingehend zu ändern, daß in α-Position der Akzeptorkomponente vor der Michael-Addition ein Halogen als Abgangsgruppe eingebaut wird. HOFFMANN und MAURER setzten diese Verbindungen mit C-H aciden Komponenten um, wie in Schema 42 beschrieben.



Schema 42

Nach der Michael-Addition kann die Zwischenverbindung 54 isoliert werden oder bei einem Überschuß Base erfolgt gleich Cyclisierung unter Eliminierung des α-Bromatoms zu 55. Nach der Hydrolyse der Esterfunktion und anschließender Decarboxylierung erhält man mit 56 eine Vorstufe des Caronaldehyds (4).

Bei der Synthese von 26 gingen die Autoren vom Dibromid 57 aus. Durch zweimalige HBr-Abspaltung erfolgt die Umsetzung zum Cyclopropanderivat 58, das in guten Ausbeuten isoliert werden kann (Schema 43).

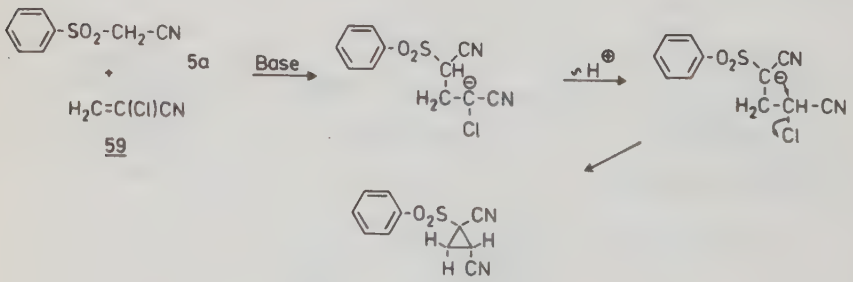


Schema 43

4.1 Umsetzung von Phenylsulfonylacetonitril (5a) mit α-Chloracrylnitril (59)

Das Natriumsalz des Sulfons 5a wird mit 59 drei Stunden auf 60°C erhitzt. Man erhält ein farbloses, kristallines Produkt, das bei 115°C schmilzt. Die Umsetzung ist nahezu quantitativ. Nach dem Umkristallisieren werden 80 % des reinen Cyclopropanderivates 60 erhalten.

Der fast quantitative Umsatz zum Cyclopropanderivat überraschte, da nur äquimolare Mengen Base eingesetzt wurden. Wenn der Reaktionsmechanismus in Schema 42 für diese Umsetzung Gültigkeit behalten sollte, könnte die Umsetzung zu maximal 50 % erfolgen. In jedem der beiden Schritte würden 50 % der Basenmenge verbraucht. Da das Gaschromatogramm der aufgearbeiteten, nicht gereinigten Reaktionslösung aber nur in Spuren Ausgangssulfon 5a aufweist, muß die Reaktion nach einem anderen Mechanismus erfolgen (Schema 44).



60a

Schema 44

Nach der nucleophilen Addition des Sulfons 5a an das Olefin 59 im Sinne einer Michael-Addition steht das gebildete α-Cyancarbanion in Konkurrenz mit dem α-Sulfonylcarbanion. Wie alle bisher beschriebenen Versuche zeigten, wird letzteres aufgrund seiner hohen Stabilität bevorzugt gebildet. Durch eine 1,3-Verschiebung des aciden Methinprotons bildet sich das α-Sulfonylcarbanion, das anschließend unter Eliminierung von Chlorid zu 60a cyclisiert.

Die Identifizierung des Cyclopropanderivates 60a erfolgte mit Hilfe der Routinemethoden. Das IR-Spektrum zeigt die erwartete Aufspaltung der Cyanid-Absorption bei 2257 cm^{-1} und 2248 cm^{-1}. Durch den Einfluß des Sulfonylrestes am C-1 Atom des Cyclopropanringes 60a wird die CN -Dreifachbindung geschwächt. Deshalb erfolgt ihre IR-Absorption bei etwas geringerer Energie, also kleinerer Wellenzahl. Die Absorption der "freien" Nitrilgruppe liegt im Vergleich um 9 Wellenzahlen höher.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 60a zeigt Abbildung 18.

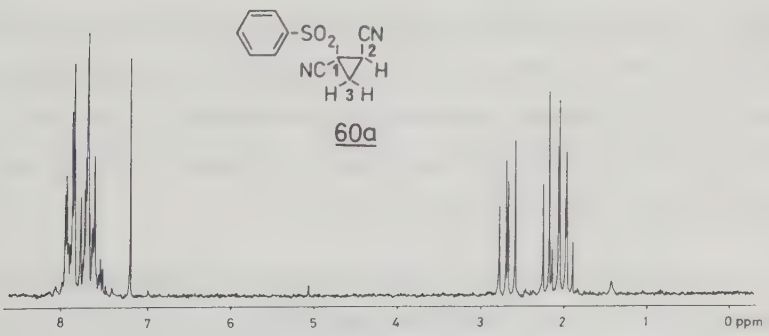


Abbildung 18 90 MHz ^{1}H-NMR-Spektrum von 60a in $CDCl_3$.

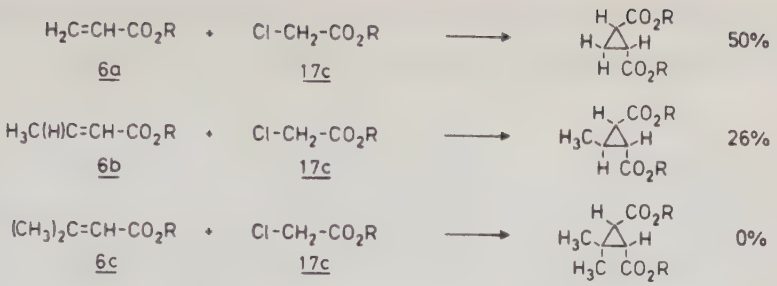
Bei δ = 2.84 und 2.76 ppm zeigt das ^{1}H-NMR-Spektrum zwei Dubletts für das Wasserstoffatom am C-2 Kohlenstoffatom des Cyclopropanringes. Die beiden Protonen des C-3 Kohlenstoffs spalten aufgrund ihrer unterschiedlichen chemischen Umgebung in zwei Dubletts von Dubletts auf.

4.2 Umsetzung von Phenylsulfonylacetonitril (5a) mit 2-Brom-3-methylacrylsäureethylester (61a)

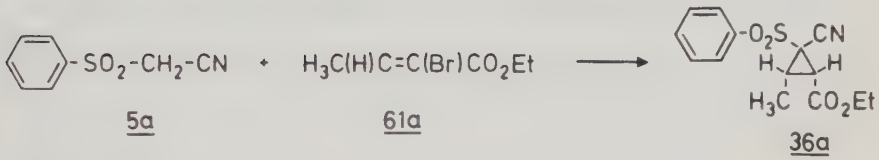
Durch sukzessiven Einbau von Methylgruppen in β-Stellung der ungesättigten Komponente sollte der sterische Einfluß der raumerfüllenden Methylgruppen untersucht werden.

In zahlreichen Untersuchungen[70,71] über die Addition von Nucleophilen an α,β-ungesättigten Verbindungen mit anschließender Cyclisierung wurde wiederholt berichtet, daß die in β-Position stehenden Methylgruppen den in Schema 45 beschriebenen Einfluß auf die Umsetzung haben. Als Gründe gaben die Autoren stets den sterischen Effekt der Methylgruppe (2Å) an. FRAISSE und GUITARD[71] berichteten über die Umsetzung von Chloressigsäureestern 17c mit in β-Position substituierten ungesättigten Estern 22. Die Ausbeuten der Umsetzungen sanken deutlich mit Einführung einer Methylgruppe und nach Dimethylierung wurde keinerlei Umsatz mehr gefunden (Schema 45).

Ob diese Tendenz auch für die Umsetzung mit Phenylsulfonylacetonitril (5a) gilt, sollte die Reaktion mit 2-Brom-3-methylacrylsäureester (61a) zeigen (Schema 46).



Schema 45



Schema 46

Zur Umsetzung wurde ein cis-trans Gemisch von 61a[72] eingesetzt und als Base Natriumhydrid verwendet. Nach einer Reaktionszeit von 4 Stunden bei Raumtemperatur erfolgte Reinigung durch Destillation über eine Zinke-Apparatur im Hochvakuum. Bei 6.65 Pa (0.05 Torr) und 150-160°C gelang die Abtrennung von Polymeren. Die isolierte Ausbeute betrug dennoch 70 % nach der Destillation. 36a ist eine Festsubstanz die zwischen 72 und 84°C schmilzt.

Das Gaschromatogramm von Verbindung 36a zeigt 2 Signale, die bei MS Kopplung alle das gleiche Massenspektrum ergeben. Das Massenfragment m/e= 248 entspricht dem gesuchten Cyclopropande-

rivat 36a nach Ethanolatabspaltung. Das Massenspektrum der Reinsubstanz zeigt ein Fragment m/e= 293 (Abb.19).

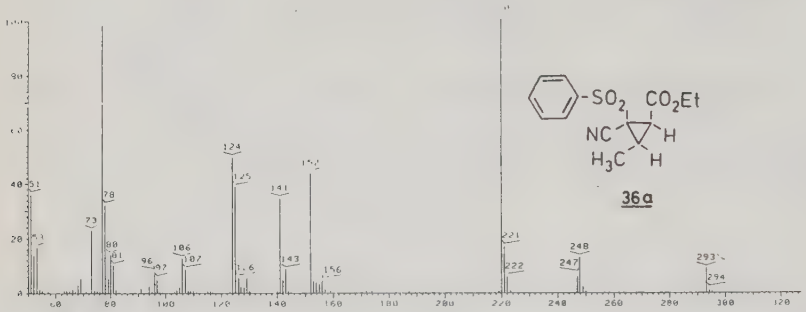


Abbildung 19 Massenspektrum von 36a.

MS (70eV): m/e= 293 (M^+), 248 (M^+ -OEt), 220 (M^+ -CO_2Et), 152 (M^+ -SO_2Ph), 141 (SO_2Ph), 107 (M^+ -SO_2Ph, -OEt).

Das ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 20) zeigt deutlich die Bildung von zwei Isomeren.

Das Quartett bei 4.18 ppm und das Triplett bei 1.24 ppm ist den Protonen der Estergruppe für das trans-Isomere, bzw. bei 4.14 und 1.23 ppm denen für das cis-Isomere zuzuordnen. Die Kopplung beträgt 7.0 Hz.

Das C-1 Kohlenstoffatom des Cyclopropanringes trägt ein Proton, das durch Kopplung mit dem Proton am C-3 Atom in ein Dublett aufspaltet. Da in Cyclopropansystemen die cis-Kopplung stärker als die trans-Kopplung ist, kann das Dublett bei 2.94 ppm mit einer Kopplung von 8.2 Hz dem trans-Isomeren, das Dublett bei

2.90 ppm mit einer Kopplung von 10 Hz dem cis-Isomeren zugeordnet werden. Wie das Intensitätsverhältnis zeigt, wurde bevorzugt das cis-Isomere gebildet.

Das Proton am C-3 Atom des Cyclopropanringes koppelt mit den Protonen der Methylgruppe und dem Proton am C-1 Kohlenstoffatom. Durch die unterschiedlich große Kopplung der Methinprotonen untereinander für das cis und trans-Isomere sind unterschiedliche Aufspaltungsmuster zu erkennen. Die Aufspaltung des Methinprotons am C-3 Atom des cis-Isomeren ergibt durch Zusammenfallen von zwei Signalen ein leicht verbreitertes Pseudosextett bei 2.56 ppm, die des trans-Isomeren durch Überlagerung von drei Signalen ein schwach aufgespaltenes Pseudoquintett bei 2.44 ppm. Die Kopplung beträgt 6 Hz.

Die Dubletts bei 1.57 und 1.40 ppm sind den Protonen der Methylgruppe am C-3 Atom zuzuordnen. Deutlich ist auch hier die Bildung des cis und trans-Isomeren zu beobachten. Die Kopplung beträgt 6 Hz.

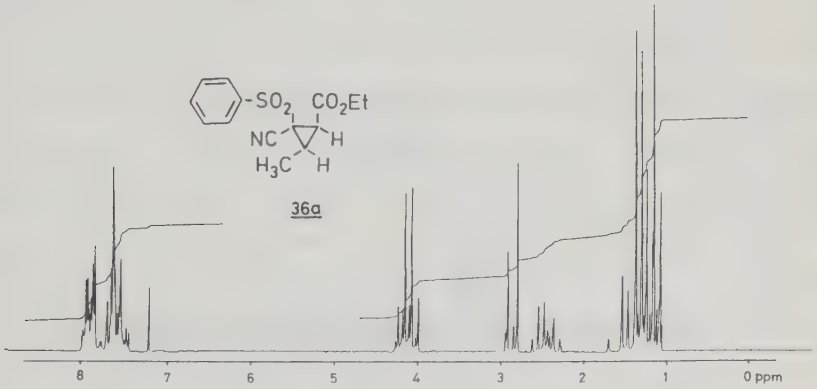
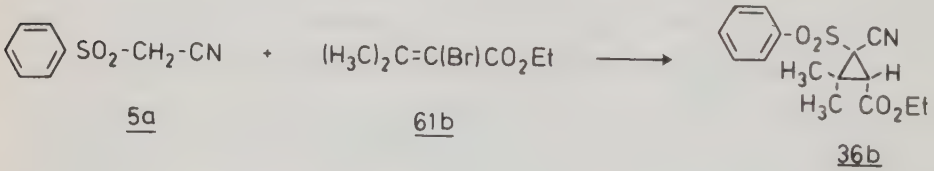


Abbildung 20 90 MHz ^{1}H-NMR-Spektrum von 36a in $CDCl_3$.

4.3 Umsetzung von Phenylsulfonylacetonitril (5a) mit 2-Brom-3,3-dimethylacrylsäureethylester (61b)

Die Einführung einer Methylgruppe in die β-Position der $\alpha.\beta$-ungesättigten Komponente hatte für den Additionsschritt mit anschließender Cyclisierung keinen Einfluß. Durch Einführung einer zweiten Methylgruppe sollte sich den Literaturangaben zufolge die Ausbeute drastisch reduzieren (Schema 47).



5a 61b 36b

Schema 47

Die Umsetzungen von 5a mit 61b wurden mit verschiedenen Basen und Lösungsmitteln durchgeführt. Tabelle 12 zeigt die durchgeführten Versuche.

Die besten Ausbeuten wurden mit Natriumhydrid erhalten. Sie konnten jedoch trotz zahlreicher Versuche nicht über 50 % gesteigert werden. Die Ausbeuteangaben beziehen sich auf isoliertes Reinprodukt nach säulenchromatographischer Trennung mit Chloroform. Das Cyclopropanderivat 36b hat einen Schmelzpunkt von 92°C. Die gaschromatographisch bestimmte Ausbeute liegt über 70 %.

Base	Lsgm.	Zugabe	Verh.	T[°C]	t[h]	Ausb.[%]
NaH	DMF	B,S,E	1:1:1	50	24	50
NaOEt	DMF	B,S,E	2:2:1	40	16	30
NaOEt	EtOH	B,S,E	2:1:1	40	16	10*
NaH	DMSO	B,S,E	1:1:1	60	18	30
NaH	DMF	B,S,E	1:1:1	60	18	50
NaH	THF	B,S,E	1:1:1	65	22	50
K_2CO_3	Aceton	B,S,E	2:1:1	56	24	25
K_2CO_3	DMF	B,S,E	1:1:1	60	18	25
NaH	DMF	B,S,E	1:2:1	120	18	40

* und 63 zu 70% (Schema 48)

Tabelle 12

Die Identifizierung erfolgte mittels der Routinemethoden. Abbildung 21 zeigt das ^{13}C-NMR-Spektrum von 36b. Die übrigen experimentellen Daten werden im experimentellen Teil behandelt. Deutlich sind die Cyclopropansignale bei δ = 37.06 (C-3), 37.91 (C-1) und 48.20 ppm (C-2) zu erkennen.

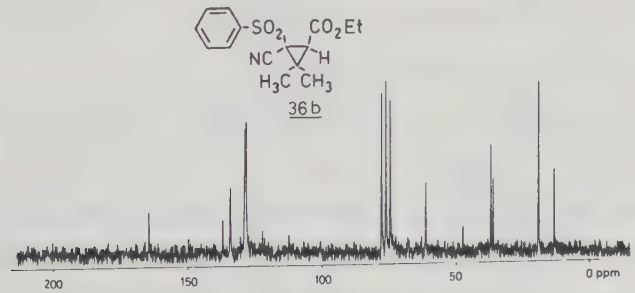
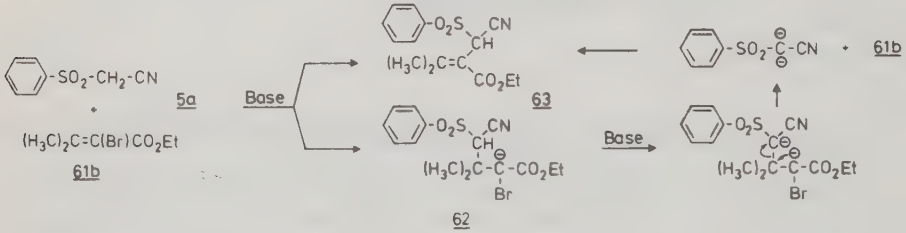


Abbildung 21 ^{13}C-NMR-Spektrum von 36b.

Ein völlig neues Produkt entstand bei der Umsetzung von 5a und 61b mit zwei Äquivalenten Natriumethanolat. Das GC/MS zeigt zwar ein Massenfragment m/e= 307 für das neue Produkt, hat aber ein vom Cyclopropanring 36b unterschiedliches Fragmentierungsmuster. Das IR-Spektrum zeigt bei 1620 cm^{-1} ein Signal für ungesättigte CC-Bindungen und im ^{1}H-NMR-Spektrum ist ein nach tiefem Feld verschobenes Signal zu beobachten. Durch Auswertung aller verfügbaren Spektren konnte die Verbindung als Kondensationsprodukt 63 des Phenylsulfonylacetonitrils (5a) an die α-Position des Esters identifiziert werden. Die Bildung von 63 kann auf folgende Weise erfolgen (Schema 48).



Schema 48

a) die überschüssige Base bildet sofort das Dianion des Sulfons 5a und greift in α-Stellung das Olefin an. Unter Bromidabspaltung erfolgt die Bildung des Sulfons 63 oder

b) die Bildung aus dem Michael-Addukt 62. Durch die überschüssige Base wird ein Methinproton abstrahiert, bevor Cyclisierung unter Bromidabspaltung erfolgen kann. Das Dianion bildet unter Retro-Michael-Addition das stabile α-Sulfonylcarbanion oder

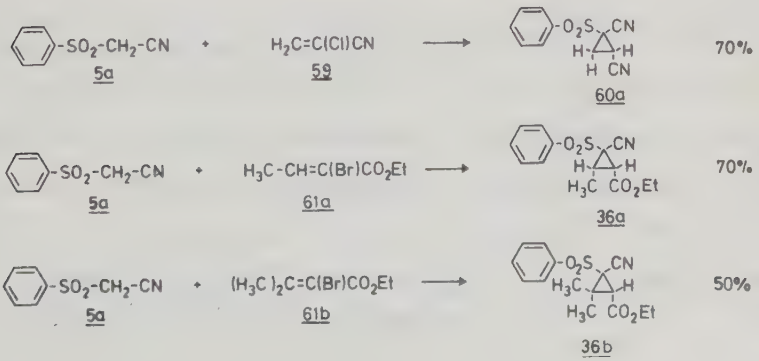
c) Spaltung des Cyclopropanringes 36b nach Schema 54.

Dafür, ob das unter b) beschriebene vorgelagerte Gleichgewicht

besteht, gibt es keine Hinweise. Reines Michael-Addukt 62 konnte bei dieser Reaktion nicht isoliert werden. Bekannt ist, daß Phenylsulfonylacetonitril (5a) mit einem Überschuß Base (z.B Natriumethanolat) das Dianion bildet .

Die Umsetzungen von Phenylsulfonylacetonitril (5a) mit in β-Stellung unsubstituierten, einfach und disubstituierten Acrylsäureestern (6) haben die für die Cyclisierungsreaktionen häufig gemachten Beobachtungen, eine Verringerung der Ausbeute, nur in beschränktem Maße verifizieren können. Wie auf Seite 90 beschrieben, konnte bei der Cyclisierung von Chloressigsäureethylester 17c mit einem in β-Position dimethylierten Olefin keine Umsetzung mehr im Sinne einer Michael-Addition beobachtet werden.

Das stabile α-Sulfonylcarbanion ist zwar nicht sehr nucleophil, aber dennoch nimmt die sterische Hinderung der Akzeptor-Komponente kaum Einfluß auf das Maß der Umsetzung (Schema 49).



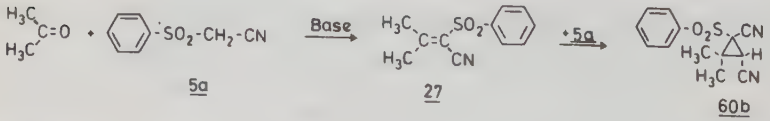
Schema 49

Die Ausbeuten der Cyclopropanringe 60a und 36a,b sind optimiert und beziehen sich auf die isolierten Substanzmengen. Bei den darüberhinaus noch anfallenden Umsetzungsprodukten handelt es sich um Polymere, die bei steigender Reaktionszeit vermehrt auftreten und so eine Grenze für den Umsatz bilden.

5. Umsetzung von Phenylsulfonylessigsäurederivaten mit Aceton

Die bisher untersuchten Cyclisierungsreaktionen enthielten als acidifizierende Gruppen in der Olefinkomponente entweder Ester- oder Nitrilfunktionen. Die Umsetzungen führten zu den entsprechenden Additionsprodukten. Enthielt die $\alpha.\beta$-ungesättigte Verbindung zwei dieser Gruppen, z.B. zwei Esterfunktionen, kann die Reaktion nicht auf der Stufe des Adduktes angehalten werden. Unter Abspaltung von Malonester 51 wird das Vinylsulfon 27 gebildet.

Es sollte nun weiter untersucht werden, welche Möglichkeiten der Cyclopropansynthese mit dem Phenylsulfonylessigsäurederivat noch zur Verfügung stehen. Die Versuche zur Darstellung von 27 werden im Folgenden näher erläutert (Schema 50).



5a 27 60b

Schema 50

5.1 Synthese des 3-Methyl-2-phenylsulfonyl-buten-2-säurenitrils (27)

CH -acide Verbindungen können leicht mit Ketonen im Sinne einer Knoevenagel-Reaktion zu den entsprechenden ungesättigten Produkten umgesetzt werden [73]. Das Sulfon 5a wird in Benzol mit einem geringen Überschuß Aceton, katalytischen Mengen β-Alanin und Eisessig am Wasserabscheider so lange erhitzt, bis kein Wasser mehr gebildet wird. Nach 12 Stunden ist die Reaktion beendet. Nach dem Aufarbeiten wird ein ölig, braunes Rohprodukt erhalten, das säulenchromatographisch gereinigt werden kann. Auf 1 g zu reinigendem Produkt werden 50-60 g Kieselgel berechnet. Chloroform wird als Elutionsmittel benutzt. Nach der Reinigung kann das gewünschte Sulfon 27 in 60 %iger Ausbeute isoliert werden. Es ist in reiner Form kristallin und schmilzt bei 60-61°C. Das ^{13}C-NMR-Spektrum (Abb.22) zeigt eine starke Tieffeldverschiebung für das C-2 Kohlenstoffatom, was auf die beiden elektronenziehenden Substituenten zurückzuführen ist.

Die Resonanzfrequenz für das C-2 Kohlenstoffatom liegt bei δ = 171.00, die für C-3 bei 116.50 ppm.

Unter den gleichen Bedingungen wurde versucht, den entsprechenden α-Phenylsulfonylessigsäureester 5b mit Aceton umzusetzen. Trotz Variation des Katalysators und des Schleppers konnte keine Umsetzung erreicht werden. Isoliert wurde in allen Versuchen ausschließlich das Ausgangsprodukt.

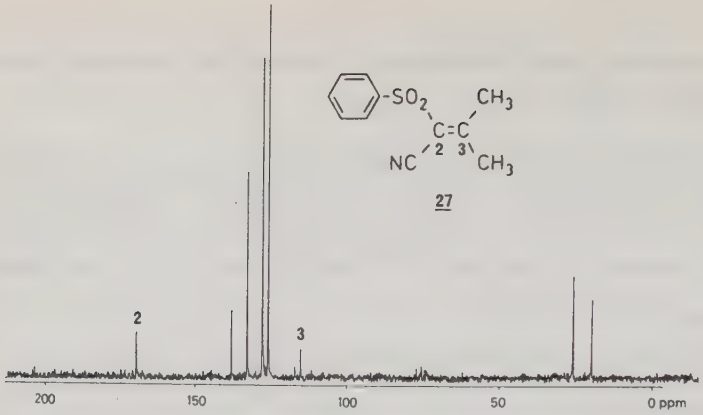


Abbildung 22 ^{13}C-NMR-Spektrum von 27 in $CDCl_3$.

5.2 Eigenschaften von Vinylsulfiden, -sulfoxiden und -sulfonen

O'CONNER und LYNESS[74] berichten in einer 1963 veröffentlichten Arbeit über die Beobachtung der $\gamma.\beta$-Isomerisierung eines Alkenylmethylsulfoxids. Demzufolge wird in einem basenkatalysierten Gleichgewicht das $\gamma.\beta$-Isomere dem $\alpha.\beta$-Isomeren bevorzugt (Schema 51).

$R\text{-}CH_2\text{-}CH{=}CH\text{-}S\text{-}CH_3$	$\rightleftharpoons$	$R\text{-}CH{=}CH\text{-}CH_2\text{-}S\text{-}CH_3$
67%		33%
$R\text{-}CH_2\text{-}CH{=}CH\text{-}SO\text{-}CH_3$	$\rightleftharpoons$	$R\text{-}CH{=}CH\text{-}CH_2\text{-}SO\text{-}CH_3$
4%		96%
$R\text{-}CH_2\text{-}CH{=}CH\text{-}SO_2\text{-}CH_3$	$\rightleftharpoons$	$R\text{-}CH{=}CH\text{-}CH_2\text{-}SO_2\text{-}CH_3$
<1%		>99%

Schema 51

Nachfolgende allgemeine Untersuchungen haben ergeben, daß in Abhängigkeit vom elektronenziehenden Substituenten und der in β-Position befindlichen Gruppe das Gleichgewicht dieser Isomerisierungsreaktion gesteuert werden kann. Zwei Möglichkeiten bestehen, wie der Schwefelsubstituent Einfluß auf das Gleichgewicht nehmen kann:

a) die Doppelbindung kann mit den d-Orbitalen des Schwefels in Wechselwirkung treten,

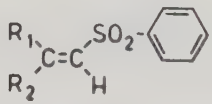
b) der induktive Effekt des Schwefelsubstituenten beeinflußt die Gleichgewichtseinstellung.

Die Wechselwirkung der d-Orbitale in den ungesättigten Schwefelverbindungen sollte die Stabilität der $\alpha.\beta$-Doppelbindung sowohl in Sulfiden, Sulfoxiden als auch Sulfonen verstärken. Da aber die $\alpha.\beta$-ungesättigten Sulfone gegenüber den Sulfoxiden und diese wiederum gegenüber den Sulfiden instabiler sind, kann die d-Orbital-Wechselwirkung nur eine untergeordnete Rolle spielen. Das gleiche gilt auch für die π-Wechselwirkung. Da also keine wesentlichen Resonanzeffekte gefunden werden konnten, muß der induktive Effekt zur Erklärung des unterschiedlichen Verhaltens von Sulfiden, Sulfoxiden und Sulfonen herangezogen werden. Genau in dieser Reihenfolge steigt der induktive Effekt. Schema 51 zeigt die Lage der Gleichgewichte für die unterschiedlichen Schwefelsubstituenten.

Neben der elektronenziehenden Gruppe hat die Anzahl der in β-Position befindlichen Substituenten sehr wohl einen Einfluß auf

die Reaktivität und das Isomerisierungsgleichgewicht des Vinylsulfons.

McDOWELL und STIRLING[75] untersuchten die Reaktivität der Vinylsulfone 64 mit Piperidin und fanden eine Abnahme der Reaktivität mit steigendem Substitutionsgrad von 64a nach 64c.



a) $R_1 = R_2 = H$
b) $R_1 = H, R_2 = CH_3$
c) $R_1 = R_2 = CH_3$

64

Drei Faktoren können für dieses Verhalten verantwortlich sein:

a) das Anwachsen der Orbitalwechselwirkung (HOMO, LUMO) von Donor und Akzeptor

b) zusätzliche Stabilisierung des Olefins im Grundzustand durch hyperkonjugative Wechselwirkung mit der Methylgruppe und

c) Destabilisierung des Anions im Übergangszustand.

Die Sulfone 64a und 64b können mit Piperidin zur Reaktion gebracht werden; die Verbindung 64c dagegen zeigt ausschließlich Isomerisierung zum $\gamma.\beta$-ungesättigten Sulfon bei Behandlung mit Base. BACKER, STRATING und DRENTH [76] behaupten, eine Addition von Hydroxid und Ethanolat beobachtet zu haben, wenn auch nur mit geringen Ausbeuten. Eine Umsetzung mit Piperidin fanden sie nicht und erwähnen in ihrem Bericht auch keine Gleichgewichtsverschiebung zum $\gamma.\beta$-ungesättigten Isomeren.

5.3 Umsetzung von Phenylsulfonylacetonitril (5a) mit 3-Methyl-2-phenylsulfonyl-buten-2-säurenitril (27)

Die im vorangehenden Abschnitt beschriebenen Eigenschaften der Vinylsulfone, insbesondere die des 2-Methyl-1-phenylsulfonyl-prop-1-en (64c), deuten darauf hin, daß bei Einführung einer zweiten elektronenziehenden Gruppe in die α-Stellung zum Sulfonylrest nur noch geringe Umsetzung erwartet werden kann. Einige Versuche der Addition wurden unternommen; sie sind in Tabelle 13 zusammengestellt.

Base	Lsgm.	Zugabe	T [°C]	t[h]	Produkte
NaH	DMSO	B,S,Olef.	60	16	5a
NaH	DMF	B,S,Olef.	25	5	5a
NaOEt	DMF	Olef.	25	0,5	5a
NaOEt	Toluol	Olef.	25	15	5a, 27
NaOH	H_2O	Olef.	25	15	5a
n-BuLi	THF	B,S,Olef.	-70 25	1 0,5	5a, 60b

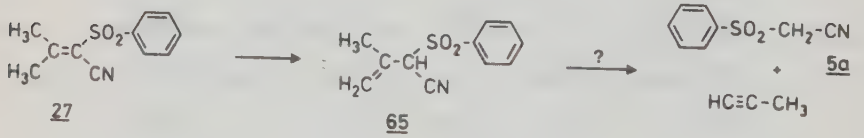
Tabelle 13 S=Sulfon, B=Base, Olef=Olefin 27

Bei allen Versuchen wurde die Umsetzung mit Hilfe der Gaschromatographie verfolgt und dabei ein überraschendes Phänomen beobachtet.

Nach der Bildung des Natriumsalzes von Sulfon 5a darf dieses im Gaschromatograph nicht mehr detektierbar sein, da es als Salz

vorliegt. Spritzt man direkt nach Zugabe des Olefins, so ist schon nach wenigen Minuten ein deutliches Signal von Sulfon 5a vorhanden, das mit zunehmender Reaktionszeit in dem Maße intensiver wird, wie das Signal für das Vinylsulfon 27 abnimmt. Nach Ablauf der angegebenen Reaktionszeiten zeigt das GC ausschließlich Sulfon 5a. Es bleibt auch die einzige zu isolierende Verbindung. Die gleichen Beobachtungen wurden auch bei alleinigem Behandeln von 27 mit Base gemacht. Das Vinylsulfon 27 zersetzt sich unter dem Einfluß eines Nucleophils und bildet Sulfon 5a zurück. Andere Reaktionsprodukte, wie das $\gamma.\beta$-ungesättigte Sulfon 65 konnten nicht gefunden werden.

Über den Mechanismus der Zersetzung liegen keine Untersuchungen vor. Schema 52 zeigt einen möglichen Reaktionsweg.



Schema 52

Nur bei der Umsetzung mit n-BuLi bei tiefen Temperaturen in Tetrahydrofuran konnte die Bildung des Cyclopropanderivates 60b beobachtet werden. Die Umsetzung erfolgte jedoch nur zu wenigen Prozenten und als Hauptprodukt wurde wieder Sulfon 5a isoliert. Dennoch gelang der Nachweis der Bildung des Cyclopropanringes.

Mit Hilfe säulenchromatographischer Trennung war es möglich, die Hauptmenge des Sulfons 5a abzutrennen. Durch Abnehmen klei-

ner Fraktionen erhält man das Sulfon 60b noch leicht verunreinigt. Durch anschließende präparative Dünnschichtchromatographie wurde 60b isoliert. Die Substanzmenge war sehr gering, reichte aber für die Aufnahme eines ^{1}H-NMR- und IR-Spektrums aus. Das IR-Spektrum zeigt bei 2260 cm^{-1} eine verbreiterte Bande für die beiden Nitrilgruppen. Das Massenspektrum zeigt ein Molekülfragment m/e= 260, was genau der Molekülmasse entspricht (Abb. 23).

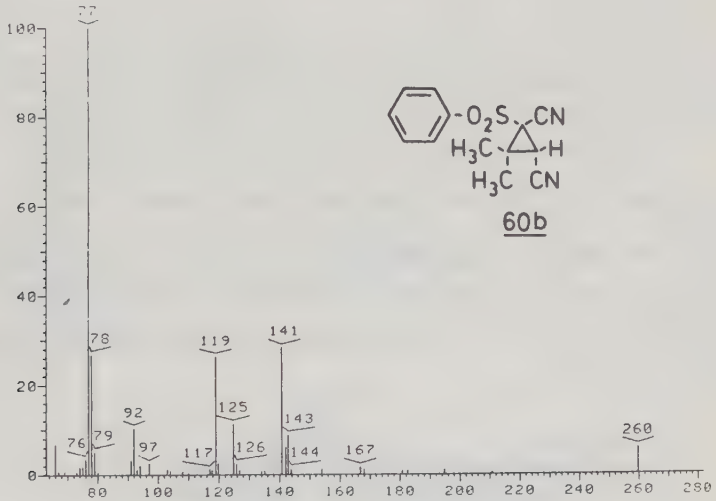


Abbildung 23 Massenspektrum von 60b.

Die Ausbeute an Cyclisierungsprodukt war so gering, daß weitere Versuche zur Ausbeutesteigerung nicht sinnvoll erschienen.

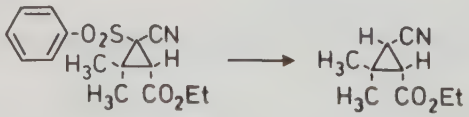
Das Vinylsulfon 27 ist als Ausgangsverbindung für die Darstellung von Cyclopropansystemen auf dem oben gezeigten Weg

ungeeignet. Die Isolierung des gewünschten Produktes 60b konnte nicht mit befriedigender Ausbeute durchgeführt werden.

6. Synthese von Caronaldehyd (4)

6.1 Abspaltung des Phenylsulfinatrestes aus 2-Cyan-3,3-dimethyl-2-phenylsulfonyl-cyclopropan-1-carbonsäureethylester (36b)

Durch Abspaltung des Phenylsulfinatrestes aus dem Cyclopropanderivat 36b gelangt man zu einer Vorstufe des Caronaldehyds, dem 2-Cyan-3,3-dimethyl-cyclopropan-1-carbonsäureethylester (26) (Schema 53). Dieser kann weiter mit Raney-Nickel in Ameisensäure zum Caronaldehyd (4) umgesetzt werden. Für die Abspaltung des Sulfonylrestes sind einige Wege in der Literatur beschrieben [77,78,79], von denen zwei auf das Sulfon 36b angewandt wurden.



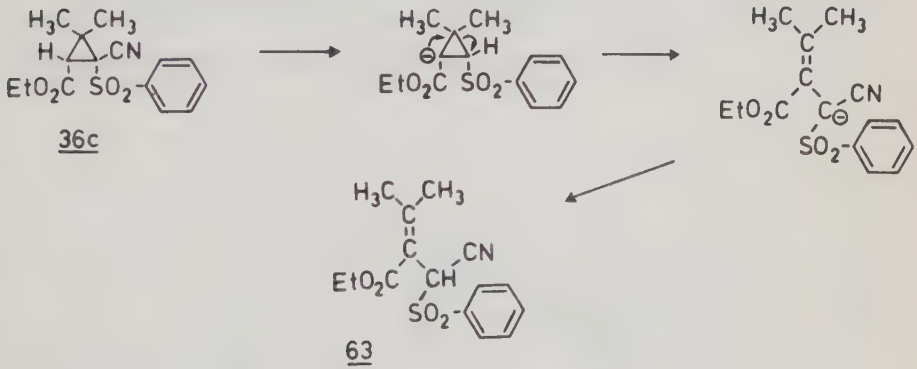
36b 26

Schema 53

TROST und seine Mitarbeiter[77] beschreiben die Desulfonierung mittels Calcium in flüssigem Ammoniak. Zu einer Mischung aus Calcium in frisch destilliertem fl. Ammoniak gibt man das in

Ether gelöste Sulfon 36b, rührt fünf Minuten bei -78°C, 10 Minuten bei -33°C und kühlt wieder auf -78°C. Anschließend gibt man festes Natriumbenzoat zu, bis die blaue Farbe verschwindet. Nach der Zugabe von Ammoniumchlorid und Ether verdampft man den Ammoniak. Nach dem Aufarbeiten wird ein Gemisch von Produkten erhalten. Die Aufklärung erfolgte mittels GC/MS-Kopplung und durch Vergleich der Massenspektren.

Neben unumgesetztem Ausgangssulfon 36b wurde eine Verbindung mit höherer Retentionszeit isoliert. Das MS zeigt ein Fragment m/e 263. Durch Vergleich des Massenspektrums mit dem auf Seite 96 beschriebenen Verbindung konnte das Produkt eindeutig als Sulfon 63 identifiziert werden (Schema 54).

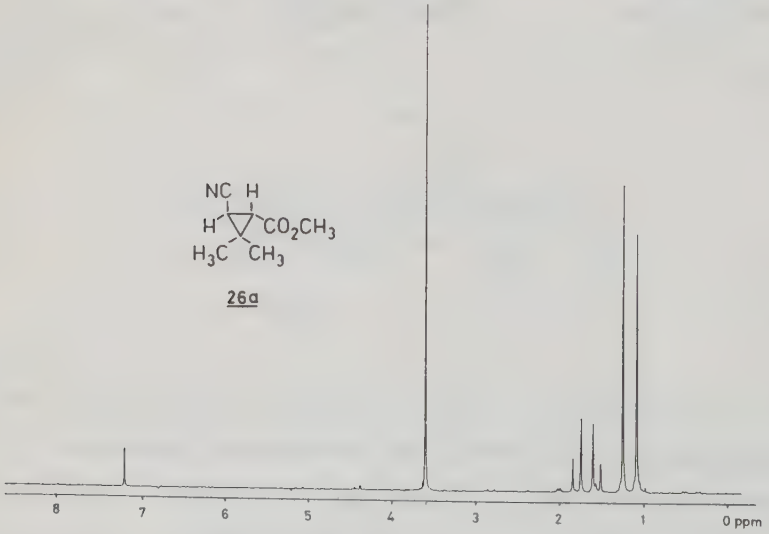


Schema 54

Nach der Abspaltung eines Protons erfolgt intramolekulare Umlagerung unter Ausbildung des stabilen α-Sulfonylcarbanions. Das Desulfonierungsprodukt 26 konnte nur in Spuren nachgewiesen werden.

Da dieses Verfahren fast ausschließlich zu einem offenkettigen Produkt geführt hat, wurde die Desulfonierung mit Natrium-Amalgam in Methanol durchgeführt. Dabei erfolgte Umesterung zum entsprechenden Methylester.

Nach dem Aufarbeiten bleibt eine Flüssigkeit zurück, die nach dem Abkühlen auf -40°C auskristallisiert. Die farblosen Kristalle des Methylesters 26a schmelzen bei 58°C. Die Ausbeute der Desulfonierung beträgt über 95%. Die farblose Flüssigkeit zeigt nach der Aufarbeitung im Gaschromatogramm zwei Signale mit (laut GC/MS) den gleichen Massen, die dem cis- und trans-Isomeren zuzuordnen sind. Beläßt man die Lösung vor dem Kristallisieren drei Tage bei Raumtemperatur erfolgt quantitative Isomerisierung zum trans-Isomeren. Abbildung 24 zeigt das ^{1}H-NMR-Spektrum von 26a.



26a

Abbildung 24 90 MHz ^{1}H-NMR-Spektrum von 26a in $CDCl_3$.

Neben den beiden Singuletts der Methylgruppen zeigen die zwei Dubletts bei δ = 1.93 und 1.71 ppm mit Kopplungskonstanten von 8.2 Hz die Bildung des Cyclopropanderivates 26a.

6.2 Darstellung des Caronaldehyds (4) aus 2-Cyan-3,3-dimethyl-cyclopropan-1-carbonsäureethylester (26b)

In einem 1979 veröffentlichten Patent[45] wird die Umsetzung von 26 zum Caronaldehyd (4) in sehr guten Ausbeuten beschrieben. Die Umsetzung erfolgt in Ameisensäure bei 80°C mit dem Raney-Nickel Katalysator. Nach dem Aufarbeiten wird der Aldehyd 4 als farbloses Öl erhalten. Der Caronaldehyd (4) kann bei 75°C / 133 Pa (1 Torr) destilliert werden. Abbildung 25 zeigt das ^{1}H-NMR-Spektrum eines cis-trans Gemisches von 4.

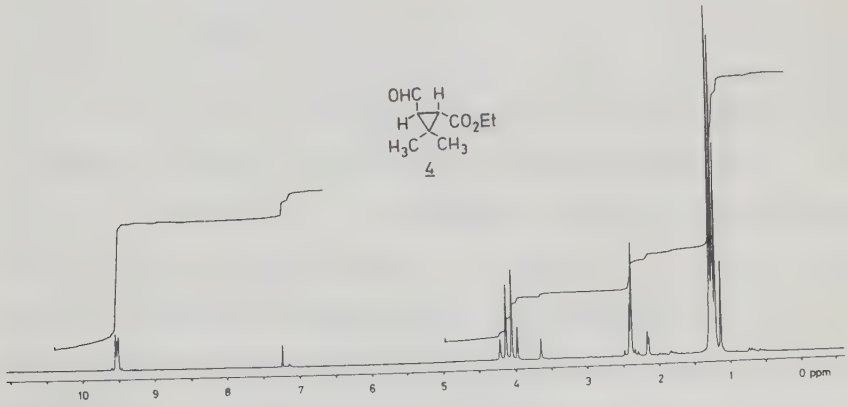


Abbildung 25 90 MHz ^{1}H-NMR-Spektrum von 4a in $CDCl_3$.

7. Zusammenfassung

Ausgangspunkt für die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen zur Synthese von Caronaldehyd (4) waren die Arbeiten von MARTEL und STOLL [33,34], durch die eine einfache Synthese der Chrysanthemumsäure möglich ist (Schema 3). Substituierte Phenylsulfone sollten entsprechend mit Acrylsäurederivaten zu Vorstufen des Caronaldehyds umgesetzt werden.

2,2-Diethoxy-ethyl-phenylsulfon (9) läßt sich nicht mit substituierten Acrylsäureestern 6a-c im Sinne einer Michael-Addition umsetzen. Einziges Produkt ist das Methyl-phenyl-sulfon (11). Bei Durchführung der Reaktion mit starken Basen in einem unpolaren Lösungsmittel, wird quantitative Bildung des 2-Ethoxy-1-phenylsulfonyl-ethens (12a) beobachtet. Die Bildung des Vinylsulfons 12a verläuft über ein α-Sulfonylcarbanion (Seite 20).

Auch das Anion des 2-(p-Tolylsulfonylmethyl)-1,3-dioxolans (14b) reagiert mit Methyliodid oder Trimethylchlorsilan nicht. Entsprechend der Umsetzung von 2,2-Diethoxy-ethyl-phenylsulfon (9), wird ausschließlich das 3-(2-(p-Tolylsulfonyl) ethenoxy)-propanol (12b) isoliert (Seite 26).

Damit waren die Sulfone 9 und 14 für die Umsetzung zu Vorstufen des Caronaldehyds (4) nicht geeignet. Es wurde daher nach einer funktionellen Gruppe gesucht, die eine ausreichende Stabilisierung des α-Sulfonylcarbanions ermöglicht, intramolekulare Reaktionen weitgehend ausschließt und sich leicht in die

Aldehydfunktion überführen läßt.

Diese Bedingungen erfüllt das Phenylsulfonylacetonitril (5a). Es konnte unter verschiedenen Reaktionsbedingungen mit den Acrylsäurederivaten 6a-c zu den entsprechenden Additionsprodukten 22a-c (Schema 12 Seite 32) umgesetzt werden. Bei diesen Umsetzungen konnte ein Einfluß des Methylsubstitutiuonsgrades der Akzeptorkomponente 6 auf die Ausbeute an Additionsprodukten 22a-c nicht festgestellt werden.

Dagegen konnten die Phenylsulfonylessigsäureester 5b und 5c nicht mit dem Michael-Akzeptor 6 umgesetzt werden. Eine wichtige Voraussetzung, die hohe Stabilität des α-Sulfonylcarbanions, wird nicht mehr erfüllt. 5b und 5c reagieren nach der Bildung des Anions in einer intramolekularen Reaktion zum Methyl-phenyl-sulfon (11).

Die Cyclisierungsreaktionen der Additionsprodukte 22a-c, entsprechend der MARTEL-Synthese konnten nicht erreicht werden. Ursache für das inerte Verhalten bei diesen Reaktionen ist die hohe Acidität des α-Sulfonyl-Wasserstoffs. Durch die beiden elektronenziehenden Substituenten wird die CH -Bindung so geschwächt, daß selbst unter sehr milden basischen Bedingungen das stabile α-Sulfonylcarbanion erhalten wird. Eine Cyclisierung zum Cyclopropansystem ist dann nicht möglich (Seite 40).

Versucht man zur Erleichterung der Cyclisierung einen Ausgleich der Aciditäten der Protonen in 2- und 4-Stellung durch Einführung einer zweiten Carbonsäurefunktion in 2-Position von Sulfon

22c, so scheitert dies an der Synthese des Additionsproduktes 46. Die Michael-Addition des Phenylsulfonylacetonitrils (5a) mit dem Isopropylidenmalonester (47) zum Produkt 46 konnte nicht erreicht werden. Stattdessen werden ausschließlich die Nebenprodukte 27 und 51 isoliert (Seite 81).

Bei vollständiger Unterdrückung der α-Sulfonylcarbanionenbildung sollte die Bildung von Cyclopropansystemen möglich sein. So wurde das Proton in 4-Position durch eine Halogen- oder Methylgruppe ausgetauscht.

Die Umsetzungen des Sulfons 22c sowohl mit Hypobromit (-chlorit) (Seite 56, 69) als auch mit Methyliodid (Seite 74) sind problemlos und verlaufen mit guten Ausbeuten. Die mit den Verbindungen 35a,b durchgeführten Cyclisierungsreaktionen führten jedoch nur bedingt zum Erfolg. Unter speziellen Reaktionsbedingungen kann bei der Umsetzung des Bromids 35a mit Base in geringen Mengen das Cyclisierungsprodukt 36b isoliert werden. Die Hauptreaktion bei diesen Versuchen ist die Rückbildung des Additionsproduktes 22c. Durch die beiden elektronenziehenden Gruppen ist das Brom positiviert und wird schon unter milden basischen Bedingungen als Kation abgespalten. Dabei entsteht wieder ein stabiles α-Sulfonylcarbanion.

Bei Ersatz des aciden Protons durch eine Methylgruppe kann ebenfalls keine Cyclisierung beobachtet werden. Anstelle einer Cyclisierungsreaktion zu 44 wird ausschließlich Retro-Michael Produkt 6b,6c und 45b erhalten. Wieder ist die Ausbildung eines α-Sulfonylcarbanions der entscheidende Reaktionsschritt.

MARTEL fand eine einfache Methode zur Synthese von Chrysanthemumsäure unter Einsatz einer Phenylsulfonylgruppe. Die Ergebnisse dieser Arbeit machen deutlich, daß entgegen anderen Annahmen die Martel-Synthese kein allgemein anwendbares Syntheseprinzip zur Darstellung von Chrysanthemumsäurederivaten darstellt, sondern ein Spezialfall ist, bei dem die optimalen Bedingungen hinsichtlich der Acidität und Stabilität des α-Sulfonylcarbanions erfüllt sind:

Wird die Acidität der Sulfonylkomponente erhöht, ist eine Cyclisierung nach erfolgter Michael-Addition nicht mehr möglich; ist das Anion nicht genügend stabilisiert, reagiert es unter Bildung von Nebenprodukten, bevor es mit der Doppelbindung des Akzeptors reagieren kann.

Wesentlich erleichtert wird die Cyclisierungsreaktion durch Einbau einer Abgangsgruppe in den Michael-Akzeptor. Mit Einführung eines Halogenatoms in die 2-Position der Akzeptorkomponente 6 gelingt die Cyclisierung zur Vorstufe 26 des Caronaldehyds (4) mit zufriedenstellenden bis guten Ausbeuten (Seite 86). Der 2-Cyan-3,3-dimethyl-cyclopropan-1-carbonsäuremethylester (26) kann mit Raney-Nickel in Ameisensäure in den Caronaldehyd (4) überführt werden.

Beim Einbau einer Phenylsulfonylgruppierung in die 2-Position zu Sulfon 27 gelingt eine Cyclisierung mit Phenylsulfonylacetonitril (5a) nur noch in Spuren. Das 3-Methyl-2-phenylsulfonyl-buten-2-säurenitril (27) zerfällt spontan unter Baseneinfluß in das Ausgangssulfon 5a.

Experimenteller Teil

Vorbemerkungen

Alle Schmelz- und Siedepunkte sind unkorrigiert.
Für die analytischen Arbeiten wurden folgende Geräte verwendet:

Analytische Gaschromatographie

Carlo Erba FTV 2150 mit Splitsystem nach GROB, sowie mit Splitsystem und Septumspülung, FID.
Hewlett-Packard 5720 A mit Gerstel Splitsystem, FID.
Duranglas WCOT Kapillarsäulen, Innendurchmesser 0,3 mm, Länge 12-20 m.
Trennphasen: Silicon SE 30, SE 52, UCC W 982 und Carbowax 20M.
Trägergas: Stickstoff
Quantitative Auswertung durch elektronische Integration mit Hewlett-Packard 3385 A und 3390 A.

HPLC (analytisch)

Pumpen: Waters M 6000 A und Beckman 110 A.
Säulen: Stahlsäulen, Länge 12,5 cm, Innendurchmesser 4-8 mm mit Polygosil 60-5 und Polygosil 60-5 RP18.
Detektoren: Biotronic BT 3030 und Shimadzu SPD 2 A.

^{1}H-NMR-Spektroskopie

Varian EM 360 (60 MHz), Bruker WP 80 (80 MHz), Bruker WH 90 (90

MHz), Bruker HFX 90 (90 MHz) und Bruker WM 400 (400 MHz).
Lösungsmittel: $CDCl_3$ und CCl_4.
Innerer Standart: TMS und $CHCl_3$.
Angabe der chemischen Verschiebung δ in ppm.

^{13}C-NMR-Spektroskopie

Bruker WP 80 (20,1 MHz) und Bruker WH 90 (22,6 MHz).
Lösungsmittel und innerer Standard $CDCl_3$.
Angabe der chemischen Verschiebung δ in ppm.
Für das besondere Bemühen bei der Messung der NMR-Spektren danke ich Dr.H.-U.Siehl und R.Bretthauer.

IR-Spektroskopie

Perkin Elmer 398 Infrared Spektrometer.
Flüssigkeiten wurden als Film zwischen NaCl-Platten, Feststoffe als KBr-Preßlinge vermessen.

Massenspektroskopie

Varian MAT 711 (70eV).
GC/MS-Kopplung mit Carlo Erba Fractovap 2900 und Varian MAT 1125 mit EDV.
Säulen wie oben, Trägergas Helium oder Wasserstoff.

Die im experimentellen Teil nicht gesondert erwähnten Chemikalien wurden von den Firmen EGA und Fluka bezogen.
Nach Literaturvorschriften wurden Phenylsulfonylacetonitril[48],

Phenylsulfonylessigsäureester[48], 3,3-Dimethylacrylnitril[80], 2-Brom-3-methylacrylsäureester[72], 2-Brom-3,3-dimethylacrylsäureester[69,81], Isopropylidenmalonsäurediethylester[82] und Natrium-Amalgam[83] dargestellt.

8. Synthesen

8.1 2-(Chlormethyl)-1,3-dioxolan (17a)

78.5 g (0.5 mol) Chloracetaldehyd (15) (50% in Wasser) werden mit 46.2 g (0.5 mol) 1,3-Propandiol (16) und 0.05 g p-Toluolsulfonsäure in 100 ml Chloroform 4 Stunden unter Rückfluß am Wasserabscheider erhitzt. Die erkaltete Reaktionslösung wird mit verd. NaOH und Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird über eine 20 cm Vigreux-Kolonne destilliert.

Sdp.: 75°C/0.15 Pa (20 Torr) Ausbeute: 60.5 g (89%)

IR-Spektrum

IR (Film): 2990 (CH), 2885 (O-CH_2), 1435 (CH_2), 1380 (CH_2,CH_3), 1240-1000 (COC), 815 (COC), 765 cm^{-1} (CH_2).

NMR-Spektrum

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 4.70 (t, J=4.2 Hz; 1 H, OCHO), 4.32-3.80 (m;

4H, OCH_2), 3.45 (d, J=4.2 Hz; 2H, $ClCH_2$), 2.6-1.1 ppm (m; 2H, CH_2).

Massenspektrum

MS (70 eV): m/e = 137 (M^++1, 2%), 135 (M^+-1, 6%), 87 (100), 77 (15), 59 (21), 50 (14), 43 (22).

8.2 2-(Phenylsulfonyl-methyl)-1,3-dioxolan (14a)

20 g (0.147 mol) Chlormethyl-1,3-dioxolan (17a), 24.14 g (0.147 mol) Natriumphenylsulfinat werden in 100 ml abs. DMF 24 Stunden auf 120°C erhitzt. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung wird auf Eiswasser gegossen und viermal mit Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingeengt.

Man erhält 20.3 g eines ölig, leicht gelben Rohproduktes, das durch Zugabe einer Ether/Petrolether(30/50)- Mischung kristallin erhalten werden kann.

Schmp.: 86°C (aus Ether/PE) Ausbeute: 10 g (28%)

IR-Spektrum

IR (KBr): 3060 (arCH), 2990 (CH), 2940 (CH), 2850 (OCH_2), 1579 (arCC), 1440 (CH_2), 1310 (SO_2), 1150 (SO_2), 1230-1000 (COC), 812 (COC), 748 cm^{-1} (CH_2); Abbildung 3 Seite 23.

NMR-Spektren

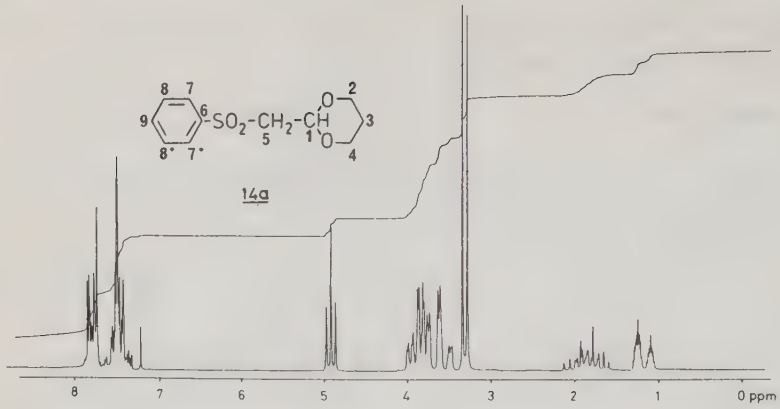


Abbildung 26 90 MHz ^{1}H-NMR-Spektrum von 14a in $CDCl_3$.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.90-7.34 (m; 5H, Aromat), 4.92 (t, J=4.8 Hz; 1H, CH), 4.01-3.48 (m; 4H, OCH_2), 3.33 (d, J=4.8 Hz; SO_2CH_2), 2.16-1.08 ppm (m; 2H, CH_2).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$):δ=139.69 (C-6), 133.28 (C-9), 128.66 (C-8), 127.51 (C-7), 96.38 (C-1), 66.59 (C-2 und C-4), 60.51 (C-5), 24.82 ppm (C-3).

Massenspektrum

MS (70 eV): m/e = 242 (M^+, 4%), 241 (M^+-1, 7%), 183 (2), 141 (12), 125 (3), 101 (10), 100 (56), 87 (100), 77 (33), 59 (12), 51(12).

Elementaranalyse

$C_{11}H_{14}O_4S$ (242.28)

Ber.	C 54.53	H 5.83	S 13.23
Gef.	C 55.02	H 5.75	S 13.01

8.3 3-(2-(p-Tolylsulfonyl) ethenoxy)-propanol (12b)

5 g (0.019 mol) 2-(p-Tolylsulfonylmethyl)-1,3-dioxolan (14b) werden in 20 ml abs. THF gelöst und auf -70°C gekühlt. Durch eine Spritze werden langsam 12.5 ml (0.020 mol) n-BuLi zugetropft. Man rührt eine Stunde bei dieser Temperatur und läßt auf Raumtemperatur erwärmen. Man versetzt mit Wasser und extrahiert mit Chloroform. Das Rohprodukt kann aus Ether umkristallisiert werden.

Schmp.: 64-65°C (aus Ether) Ausbeute: 4.5 g (90%)

IR-Spektrum

IR (KBr): 3220 (OH), 3062 (arCH), 2950 und 2880 (CH), 1610 (C=C), 1460 (CH_3), 1300 (SO_2), 1140 (SO_2), 1080 cm^{-1} (COC).

NMR-Spektren

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.66 (d, J= 8.0 Hz; 2H, Aromat), 7.49 (d, J= 12.1 Hz; 1H, CH), 7.22 (d, J= 8.0 Hz; 2H, Aromat), 5.65 (d, J= 12.1 Hz; 1H, CH), 3.87 (t, J= 6.1 Hz; 2H, CH_2), 3.61 (t, J= 6.1 Hz; 2H, CH_2), 2.59 (s; 1H, OH), 2.34 (s; 3H, CH_3), 1.82 ppm

(septett, J= 6.1 Hz; 2H, CH_2).

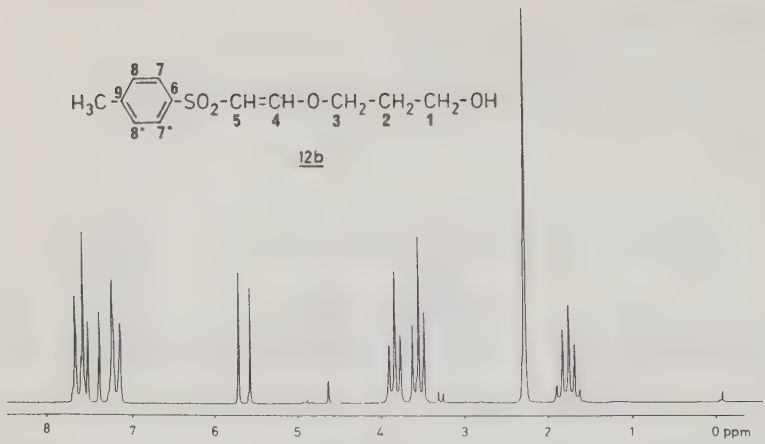


Abbildung 27 ^{1}H-NMR-Spektrum von 12b in $CDCl_3$.

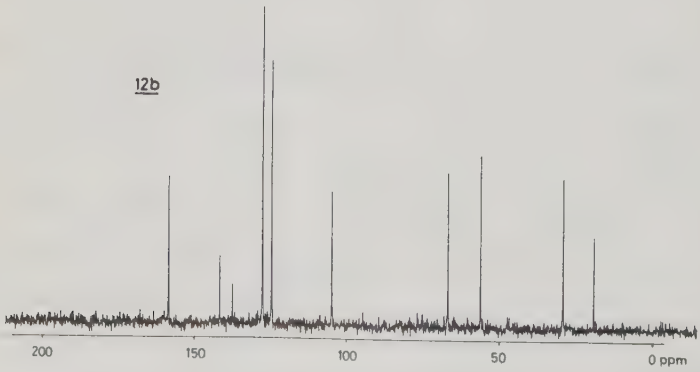


Abbildung 28 ^{13}C-NMR-Spektrum von 12b in $CDCl_3$.

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 160.26 (C-5), 143.38 (C-6), 139.23 (C-9), 129.46 (C-8), 126.50 (C-7), 106.55 (C-5), 68.64 (C-3), 58.12 (C-1), 31.34 (C-2), 21.24 ppm (CH_3).

Massenspektrum

MS (70eV): m/e= 257 (M^++1, 0,3%), 256 (M^+, 3%), 255 (5), 246 (2), 199 (2), 198 (3), 183 (2), 155 (15), 139 (19), 108 (22), 100 (98), 87 (100), 91 (48), 92 (14), 77 (5), 65 (20), 59 (18), 57 (6).

Elementaranalyse

$C_{12}H_{16}O_4S$ (256.32)

Ber.	C 56.23	H 6.29	S 12.50
Gef.	C 56.58	H 6.55	S 12.29

8.4 4-Cyan-4-phenylsulfonyl-butansäureethylester (22a)

1.16 g (0.039 mol) Natriumhydrid werden vom Paraffin befreit und 7 g (0.039 mol) Phenylsulfonylacetonitril (5a), gelöst in 50 ml abs. DMF, langsam zugetropft. Nach der Bildung des Natriumsalzes werden 3.86 g (0.039 mol) Acrylsäureethylester (6a) zugegeben. Bei Raumtemperatur wird 3 Stunden lang gerührt. Nach dem Aufarbeiten mit Wasser und anschließender Etherextraktion erhält man ein gelbes Öl, das langsam kristallisiert. Es kann aus Isopropanol umkristallisiert werden.

Schmp.: 44°C (aus Isopropanol) Ausbeute: 6.5 g (60%)

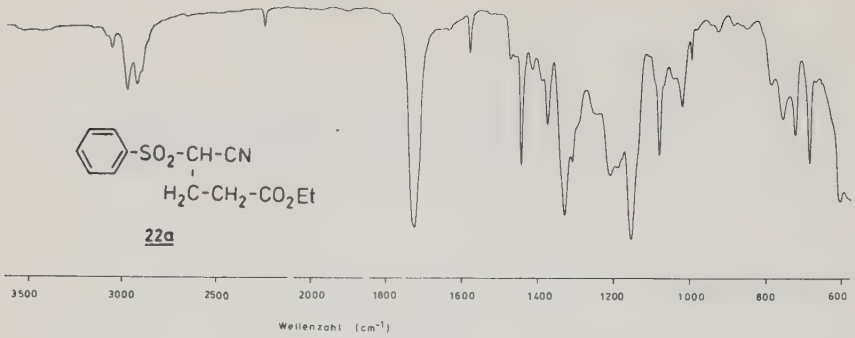


Abbildung 29 IR-Spektrum von 22a.

IR-Spektrum

IR (Film): 3080 (arCH), 2980-2920 (CH), 2242 (CN), 1728 (CO), 1580 (arCC), 1446 (CH_2, CH_3), 1331 (SO_2), 1158 cm^{-1} (SO_2).

NMR-Spektren

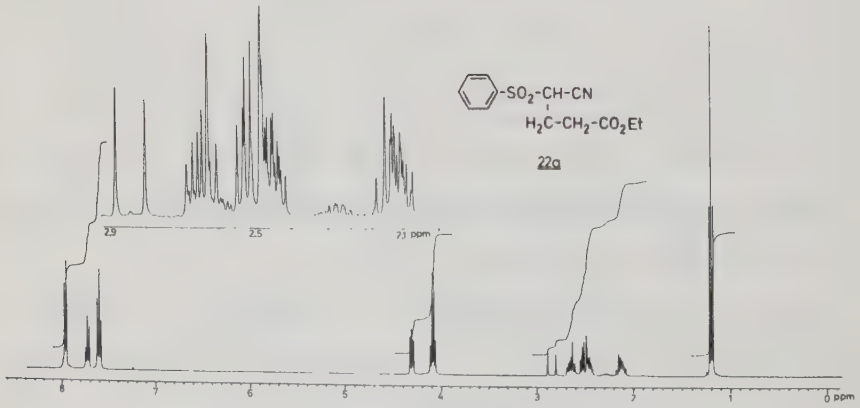


Abbildung 30 400 MHz ^{1}H-NMR-Spektrum von 22a in $CDCl_3$.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 8.02-7.57 (m; 5H, Aromat), 4.31 (t; 1H, CH), 4.10 (q, J=7.0 Hz; 2H, CH_2), 2.90-2.05 (m; 4H, CH_2), 1.21 ppm (t, J=7.0 Hz; 3H, CH_3).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 170.98 (CO), 135.60 (C-1 ar und C-4 ar), 129.51 (C-3 ar), 129.28 (C-2 ar), 113.53 (CN), 60.78 (OCH_2), 55.59 (CH), 30.00 (CH_2), 22.15 (CH_2), 13.79 ppm (CH_3).

Massenspektrum

MS (70eV): m/e= 281 (M^+, 1,3%), 236 (14), 208 (5), 181 (5), 159 (2), 141 (56), 140 (37), 125 (4), 112 (19), 77 (100), 51 (24).

Elementaranalyse

$C_{13}H_{15}NO_4S$ (281.33)

Ber.	C 55.50	H 5.38	N 4.98	S 11.40
Gef.	C 55.66	H 5.72	N 5.37	S 11.00

8.5 4-Cyan-3-methyl-4-phenylsulfonyl-butansäureethylester (22b)

Die Darstellung erfolgt analog der Synthese von 22a.
Das Produkt wird als leicht gelbgefärbtes Öl in 50 %iger Ausbeute isoliert.

IR-Spektrum

IR (Film): 3060 (arCH), 2980 und 2920 (CH), 2242 (CN), 1730 (CO), 1582 (arCC), 1450 (CH_3), 1330 (SO_2), 1160 cm^{-1} (SO_2).

NMR-Spektren

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.93-7.43 (m; 5H, Aromat), 4.45 (d, J= 3.3 Hz; 1H, CH), 4.09 (d, J= 3.3 Hz; 1H, CH), 4.06 (q, J= 7.04 Hz; 2H, CH_2), 4.03 (q, J= 7.04 Hz; 2H, CH_2), 3.05-2.1 (m; 3H. CH und CH_2), 1.23 (d, J= 7.04 Hz; 2H CH_3), 1.14 ppm (t, J= 7.04 Hz; 3H; CH_3), Abbildung 4 Seite 33.

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 170.64 (CO), 136.70 (C-1 ar), 134.97 (C-4 ar), 129.51 (C-3 ar), 128.88 (C-2 ar), 61.24 (CH), 60.61 (CH), 38.53 CH_2), 37.35 (CH_2), 29.15 (CH), 28.58 (CH), 16.69 (CH_3), 13.85 ppm (CH_3).

Massenspektrum

MS (70eV): m/e= 295 (M^+, 2 %), 251 (6), 250 (32), 154 (58), 141 (68), 126 (39), 77 (100), 51 (27).

Elementaranalyse

$C_{14}H_{17}NO_4S$ (295.35)

Ber.	C 56.93	H 5.80	N 4.74	S 10.86
Gef.	C 57.02	H 5.93	N 5.00	S 10.52

8.6 4-Cyan-3,3-dimethyl-4-phenylsulfonyl-butansäureethylester (22c)

1.65g (0.055 mol) Natriumhydrid werden in 10 ml abs. DMF suspendiert und langsam 10 g (0.055 mol) Phenylsulfonylacetonitril (5a) in 90 ml DMF zugegeben. Nach dem Abklingen der H_2-Entwicklung gibt man 7.07 g (0.055 mol) 3,3-Dimethylacrylsäureethylester (6c) zu und rührt 20 Stunden bei 80-90°C.

Man läßt erkalten und gießt auf Eiswasser, extrahiert mit Ether und wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser. Dann werden sie über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen.

Man erhält 11.2 g eines öligen Rohproduktes, das langsam auskristallisiert. Es kann aus Isopropanol umkristallisiert werden.

Schmp.: 40°C (aus Isopropanol) Ausbeute: 11 g (63%)

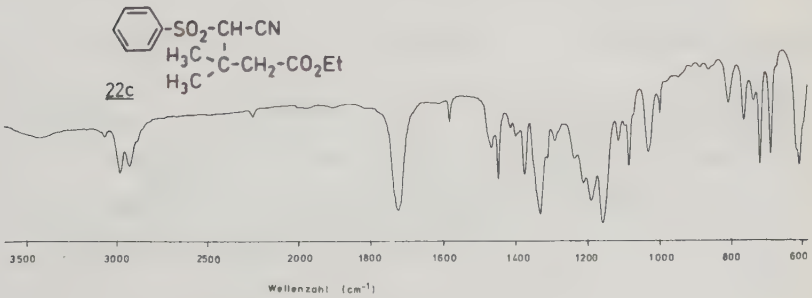


Abbildung 31 IR-Spektrum von 22c.

IR-Spektrum

IR (KBr): 3060 (arCH), 2980-2920 (CH), 2240 (CN), 1723 (CO), 1580 (arCC), 1447 (CH_3 und CH_2), 1374 (CH_3), 1330 (SO_2), 1157 cm^{-1} (SO_2).

NMR-Spektren

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 8.03-7.50 (m; 5H, Aromat), 5.15 (s; 1H, CH), 4.14 (q, J= 7.0 Hz; 2H, CH_2=, 3.22 (d, J= -17.2 Hz; 1H, CH_2), 2.41 (d, J= -17.2 Hz; 1H, CH_2), 1.48 (s; 3H, CH_3), 1.33 (s; 3H, CH_3), 1.25 ppm (t, J= 7.0 Hz; 3H, CH_3), Abbildung 6 Seite 35.

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 171.12 (CO), 138.15 (C-1 ar), 134.63 (C-4 ar), 129.17 (C-3 ar), 128.66 (C-2 ar), 113.66 (CN), 62.27 (OCH_2), 60.34 (CH), 42.84 (CH_2), 37.83 (C), 27.55 (CH_3), 25.16 (CH_3), 13.90 ppm (CH_3).

Massenspektrum

MS (70eV): Abbildung 5 Seite 34.

Elementaranalyse

$C_{15}H_{19}NO_4S$ (309.38)

Ber.	C 58.23	H 6.19	N 4.53	S 10.36
Gef.	C 58.53	H 6.31	N 4.78	S 10.04

8.7 4-Brom-4-cyan-3,3-dimethyl-4-phenylsulfonyl-butansäure-ethylester (35a)

3.09 g (0.077 mol) Natriumhydroxid werden in 26 ml Wasser gelöst und bei 0°C 2.48 g (0.015 mol) Brom zugetropft. Bei 0°C wird 10 Minuten gerührt und dann 4 g (0.013 mol) 4-Cyan-3,3-dimethyl-4-phenylsulfonyl-butansäureethylester (22c) zugegeben. Man rührt 1 Stunde bei 0°C und eine weitere Stunde bei 60 °C. Das Reaktionsprodukt fällt kristallin aus der Reaktionslösung. Der Kristallkuchen wird aus Isopropanol umkristallisiert.

Schmp.: 85°C (aus Isopropanol) Ausbeute: 4.8 g (98%)

IR-Spektrum

IR (KBr): 3060 (arCH), 2980-2900 (CH), 2218 (CN), 1727 (CO), 1580 (arCC), 1447 (CH_3, CH_2), 1372 (CH_3), 1335 (SO_2), 1160 (SO_2), 610 cm^{-1} (CBr).

NMR-Spektren

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): Abbildung 10 Seite 58.

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 169.79 (CO), 135.20 (C-1 ar), 135.54 (C-4 ar), 131.84 (C-3 ar), 128.71 (C-2 ar), 114.37 (CN), 73.30 (C-4), 60.55 (CH_2), 45.42 (C-3), 42.18 (CH_2), 24.88 (CH_3), 24.20 (CH_3), 14.02 ppm (CH_3).

Massenspektrum

MS (70eV): m/e= 344 (M^+-45, 6 %), 342 (6), 264 (10), 253 (8), 251 (8), 248 (14), 246 (14), 220 (8), 218 (8), 168 (23), 142 (7), 141 (73), 140 (17), 125 (23), 94 (13), 78 (13), 77 (100), 51 (28).

Elementaranalyse

$C_{15}H_{18}BrNO_4S$ (388.27)

Ber.	C 46.40	H 4.67	Br 20.58	N 3.61	S 8.26
Gef.	C 46.15	H 4.90	Br 20.46	N 3.56	S 8.47

8.8 4-Chlor-4-cyan-3,3-dimethyl-4-phenylsulfonyl-butansäure-ethylester (35b)

Das aus 0.78 g Kaliumpermanganat und 10.22 g konz. HCl entwickelte Chlorgas wird bei Raumtemperatur in eine Lösung von 4.86 g (0.12 mol) Natronlauge in 44 ml Wasser eingeleitet. Nach 15 Minuten gibt man 3.5 g (0.011 mol) 4-Cyan-3,3-dimethyl-4-phenylsulfonyl-butansäureethylester (22c), gelöst in wenig CCl_4 zu. Es wird 1/2 Stunde bei Raumtemperatur und eine Stunde bei 60°C gerührt.

Die abgetrennte wässrige Phase wird einmal mit CCl_4 extrahiert, die vereinigten org. Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingeengt.

Schmp.: 55°C (aus Isopropanol) Ausbeute: 3.6 g (92%)

IR-Spektrum

IR (KBr): 3060 (arCH), 2980-2900 (CH), 2240 (CN), 1735 (CO), 1582 (arCC), 1450 (CH_3, CH_2), 1376 (CH_3), 1340 (SO_2), 1170 cm^{-1} (SO_2).

NMR-Spektrum

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 8.30-7.40 (m; 5H, Aromat), 4.10 (q, J=7.2 Hz; 2H, CH_2), 2.95 (s; 2H, CH_2), 1.60 (s; 3H, CH_3), 1.53 (s; 3H, CH_3), 1.18 ppm (t, J=7.2 Hz; 3H, CH_3).

Massenspektrum

MS (70eV): m/e= 300 (M^+-45, 6%), 298 (M^+-45, 17%), 264 (3), 204 (9), 202 (29), 176 (6), 174 (18), 168 (8), 156 (7), 142 (8), 141 (87), 129 (9), 125 (7), 120 (9), 91 (10), 78 (14), 77 (100), 51 (19).

Elementaranalyse

$C_{15}H_{18}ClNO_4S$ (343.82)

Ber.	C 52.40	H 5.28	Cl 10.31	N 4.07	S 9.32
Gef.	C 52.51	H 5.34	Cl 10.62	N 3.94	S 9.13

8.9 Phenylsulfonylacetpiperidid (34)

5 g (0.023 mol) Phenylsulfonylessigsäuremethylester (5c) werden mit 1.98 g (0.023 mol) Piperidin in 10 ml Toluol und 5 ml DMF gelöst und 22 Stunden auf 60°C erhitzt. Mit Wasser und Ether wird aufgearbeitet.

Man erhält 6 g eines öligen Rohproduktes, das in der Kälte auskristallisiert.

Schmp.: 78°C (aus Isopropanol) Ausbeute: 4.9 g (87%)

IR-Spektrum

IR (KBr): 3080 und 3010 (arCC), 2945 und 2860 (CH), 1645 (CO), 1590 (arCC), 1450 (CH_2), 1320 (SO_2), 1155 cm^{-1} (SO_2).

NMR-Spektren

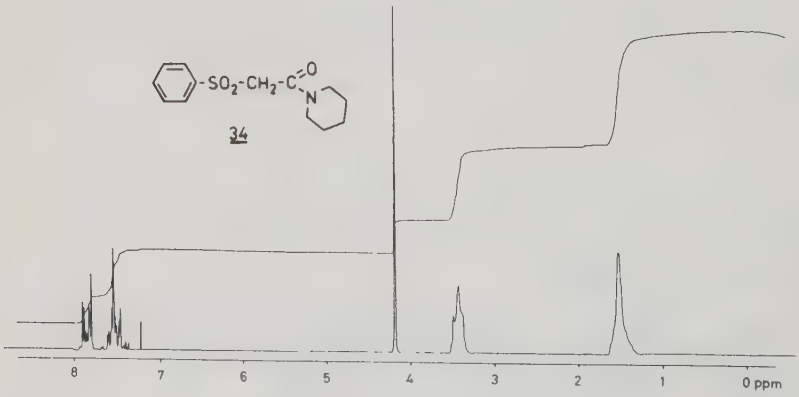


Abbildung 32 ^{1}H-NMR-Spektrum von 34 in $CDCl_3$.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7.96-7.38 (m; 5H, Aromat), 4.20 (s; 2H, CH_2), 3.47 (m; 4H, CH_2), 1.75 ppm (s; 6H, CH_2).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 159.08 (C-6), 138.75 (C-8), 133.74 (C-11), 128.79 (C-10), 128.02 (C-9), 59.26 (C-7), 42,93 (C-1), 47.86 (C-5), 25.79 (C-2 oder C-4), 25.05 (C-4 oder C-2), 23.77 (C-3) ppm; Abbildung 9 Seite 53.

Massenspektrum

MS (70eV): m/e= 267 (M^+, 0%), 204 (2), 203 (15), 202 (3), 156 (5), 141 (9), 127 (8), 126 (100), 113 (4), 112 (30), 110 (4), 98 (2), 97 (11), 94 (7), 84 (24), 83 (12), 77 (39), 69 (6), 55 (13).

Elementaranalyse

$C_{13}H_{17}NO_3S$ (267.34)

Ber.	C 58.40	H 6.41	N 5.24	S 11.99
Gef.	C 58.52	H 6.50	N 5.23	S 12.13

8.10 3,3-Dimethyl-2-(methyl-(1-cyan-1-phenylsulfonyl))-acrylsäureethylester (63)

Zu einer Mischung aus 140 mg (3.5 mmol) Calcium in frisch destilliertem fl. Ammoniak gibt man 0.21 g (0.71 mmol) 2-Cyan-3,3-dimethyl-2-phenylsulfonyl-cyclopropan-1-carbonsäureethylester (36b) in 1 ml abs. Ether. Man rührt 5 Minuten bei -78°C,

10 Minuten bei -33 °C und kühlt dann wieder auf -78°C. Anschließend gibt man bis zum Verschwinden der blauen Färbung Natriumbenzoat zu, dann Ammoniumchlorid und Ether und läßt den Ammoniak abdampfen. Die Etherphase wird mit Wasser und anschließend mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über $MgSO_4$ wird ein gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 0.18 g (82%)

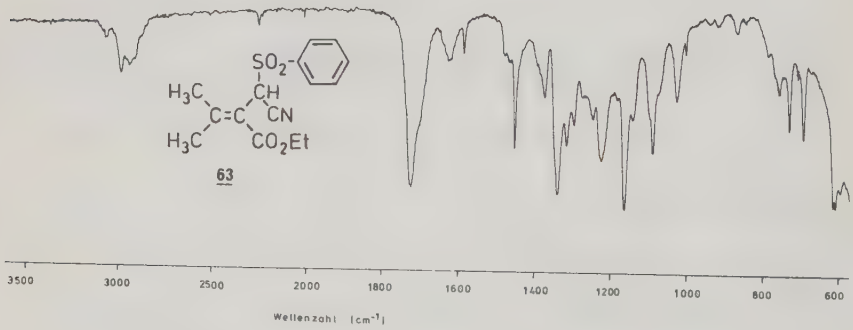


Abbildung 33 IR-Spektrum von 63.

IR-Spektrum

IR (Film): 3060 (arCH), 2980 und 2925 (CH), 2235 (CN), 1725 (CO), 1615 (C=C), 1580 (arCC); 1440 (CH_3, CH_2), 1370 (CH_3), 1330 (SO_2), 1155 cm^{-1} (SO_2).

NMR-Spektren

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 8.05-7.50 (m; 5H, Aromat), 5.54 (s; 1H, CH),

4.02 (q, J=8.2 Hz, CH_2), 2.12 (s; 3H, CH_3), 1.97 (s;3H, CH_3), 1.12 ppm (t, J=8.2 Hz; 3H, CH_3).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 164.89 (CO), 159.95 (C-2), 136.51 (C-1 ar), 134.97 (C-4 ar), 129.29 (C-3 ar und C-2 ar), 114.37 (C-3), 112.50 (CN), 61.46 (CH_2), 57.08 (CH), 24.82 (CH_3), 24.48 (CH_3), 13.67 ppm (CH_3).

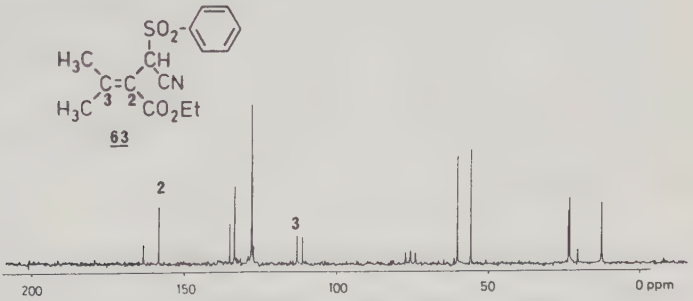


Abbildung 34 ^{13}C-NMR-Spektrum von 63 in $CDCl_3$.

Massenspektrum

MS (70eV): m/e= 308 (M^++1, 0,5%), 307 (M^+, 1,6%), 263 (1), 262 (8), 167 (11), 166 (100), 139 (9), 138 (89), 125 (16), 120 (78), 110 (6), 92 (21), 78 (15), 77 (34), 67 (19), 59 (11).

Elementaranalyse

$C_{15}H_{17}NO_4S$ (307.36)

Ber.	C 58.62	H 5.57	N 4.56	S 10.43
Gef.	C 58.51	H 5.65	N 4.32	S 10.53

8.11 3-Methyl-2-phenylsulfonyl-buten-2-säurenitril (27)

30 g (0.166 mol) Phenylsulfonylacetonitril (5a) werden in 100 ml Benzol suspendiert und nacheinander 11 g (0.186 mol) Aceton und 2.6 g (2.9 mmol) β-Alanin zugegeben. Unter Rühren werden anschließend 2 g Eissessig zugetropft und die Reaktionslösung 19 Stunden am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt.

Nach dem Abkühlen engt man im Vakuum ein und gibt 8 g des öligen Rohproduktes auf 400 g Kieselgel und eluiert das Produkt mit Chloroform. Die ersten Fraktionen enthalten 6 g reines Vinylsulfon 27. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels kristallisiert das Produkt aus.

Säule: Länge 40 cm, Durchmesser 5.3 cm, Kieselgel
Schmp.: 60-61^{o}C (aus Chloroform) Ausbeute: 22.5 g (61%)

IR-Spektrum

IR (KBr): 3060 (arCH), 2210 (CN), 1593 (C=C), 1580 (arCC), 1442 (CH_3), 1328 (SO_2), 1154 cm^{-1} (SO_2).

NMR-Spektren

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 8.10-7.50 (m; 5H, Aromat), 2.35 (s; 3H, CH_3), 2.20 ppm (s; 3H, CH_3).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 171.00 (C-2), 139.40 (C-6), 134.17 (C-9), 129.29 (C-8), 127.41 (C-7), 118.37 (CN), 116.50 (C-3), 27.49 (C-4), 21.35 ppm (C-5); Abbildung 22 Seite 100.

Massenspektrum

MS (70eV): m/e= 222 (M^++1, 1,5%), 221 (M^+, 14%), 157 (11), 156 (23), 141 (25), 130 (6), 129 (20), 78 (15), 77 (100), 53 (13), 51 (35).

Elementaranalyse

$C_{11}H_{11}NO_2S$ (221.27)

Ber.	C 59.71	H 5.01	N 6.33	S 14.49
Gef.	C 59.99	H 4.82	N 6.30	S 14.19

8.12 2-Phenylsulfonyl-propansäurenitril (45)

4 g (0.012 mol) 4-Cyan-3,3-dimethyl-4-phenylsulfonyl-pentansäurethylester (43b) werden in 30 ml abs. HMPT gelöst und unter N_2-Atmosphäre werden langsam 8 ml n-BuLi (0.012 mol) zugegeben. Bei Raumtemperatur wird ein Tag lang gerührt und anschließend mit Wasser und Ether aufgearbeitet.

Das ölige Produkt wird bei 1.33 Pa (0.01 Torr) vordestilliert und dann über eine Kieselgelsäule mit Chloroform als Elutionsmittel gereinigt. Das Produkt ist kristallin und kann aus Ethanol/Wasser umkristallisiert werden.

Schmp.: 72°C (aus Wasser/Ethanol) Ausbeute: 1.9 g (79%)

IR-Spektrum

IR (Film): 3060 (arCH), 2935 (CH), 2245 (CN), 1580 (arCC), 1447 (CH_3), 1330 (SO_2), 1157 cm^{-1} (SO_2).

NMR-Spektrum

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 8.04-7.48 (m; 5H, Aromat), 4.04 (q, J=7.2 Hz; 1H CH), 1.64 ppm (d, J=7.2 Hz; 3H, CH_3).

Massenspektrum

MS (70eV): m/e= 196 (M^++1, 3,6%), 195 (M^+, 27%), 142 (17), 141 (79), 125 (4), 78 (39), 77 (100), 51 (86).

8.13 4-Cyan-3-methyl-4-phenylsulfonyl-pentansäureethyl-ester (43a)

9g (0.03 mol) 4-Cyan-3-methyl-4-phenylsulfonyl-butansäure-ethylester (22b) werden in 25 ml abs. THF gelöst und auf -70°C gekühlt. Dann werden 17.6 ml (0.03 mol) n-BuLi langsam zugetropft. Nach 15 Minuten gibt man 2.2 ml (0.03 mol) Methyliodid zu und läßt langsam erwärmen. Bei Raumtemperatur wird 5 Stunden gerührt.

Nach dem Aufarbeiten mit Wasser und Ether wird die Etherphase getrocknet und am Rotationsverdampfer im Vakuum eingeengt. Man erhält ein gelbgefärbtes Öl, das über eine Säule mit Kieselgel

gereinigt werden kann. Als Elutionsmittel wird Chloroform verwendet.

Säule: Länge 40 cm, Durchmesser 5,3 cm, Kieselgel
Ausbeute: 7.4 g (80%)

IR-Spektrum

IR (Film): 3060 (arCH), 2980-2930 (CH), 2237 (CN), 1732 (CO), 1580 (arCC), 1445 (CH_2, CH_3), 1325 (SO_2), 1150 cm^{-1} (SO_2).

NMR-Spektrum

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 8.02-7.57 (m; 5H, Aromat), 4.12 (q, J=7.2 Hz; 2H, CH_2), 4.11 (q, J= 7.2 Hz; 2H, CH_2), 3.10 (dd, J= 16 Hz; 1H, CH_2), 3.05 (dd, J= 16 Hz; 1H, CH_2), 2.89 (mc; 1H, CH), 2.80 (mc; 1H, CH), 2.34 (dd, ^{2}J= 16 Hz, ^{3}J= 11 Hz; 1H, CH_2), 2.20 (dd, ^{2}J= 16 Hz, ^{3}J= 11 Hz; 1H, CH_2), 1.56 (d, J= 11 Hz; 3H, CH_3), 1.23 (s; 1H, CH_3), 1.22 (t, J= 7.20 Hz; 3H, CH_3), 1.21 ppm (t, J= 7.2 Hz; 3H, CH_3); Abbildung 14 Seite 76.

Massenspektrum

MS (70 eV): m/e= 310 (M^++1, 0.5%), 308 (M^+-1, 1%), 264 (28), 236 (4), 209 (2), 169 (8), 168 (79), 141 (36), 140 (36) 125 (13), 122 (100), 94 (46), 77 (80), 51 (20).

Elementaranalyse

$C_{15}H_{19}NO_4S$ (309.38)

Ber.	C 58.23	H 6.19	N 4.23	S 10.36
Gef.	C 58.42	H 6.23	N 4.21	S 10.56

8.14 4-Cyan-3,3-dimethyl-4-phenylsulfonyl-pentansäureethylester (43b)

Die Darstellung erfolgt entsprechend Verbindung 43a.

Nach der Aufarbeitung erhält man ein leicht gelbes Öl in 80%iger Ausbeute.

IR-Spektrum

IR (Film): 3062 (arCH), 2980-2880 (CH), 2242 (CN), 1733 (CO), 1583 (arCC), 1450 (CH_3), 1330 (SO_2), 1160 cm^{-1} (SO_2).

NMR-Spektrum

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 8.00 - 7.44 (m; 5H, Aromat), 4.12 (q, J= 7.4 Hz; 2H, CH_2), 2.9 - 2.0 (m; 2H, CH_2), 1.55 (s; 3H, CH_3), 1.49 (s; 3H, CH_3), 1.37 - 1.09 ppm (m; 6H, CH_3).

Massenspektrum

MS (70 eV): m/e= 323 (M^+, 0%), 278 (M^+-45, 6), 182 (18), 141

(60), 136 (27), 77 (100), 68 (29), 51 (24).

Elementaranalyse

$C_{16}H_{23}NO_4S$ (323.42)

Ber.	C 59.44	H 6.5	N 4.33	S 9.85
Gef.	C 61.67	H 7.6	N 4.35	S 8.87

8.15 1,2-Dicyan-1-phenylsulfonyl-cyclopropan (60a)

0.9 g (0.03 mol; 80%) Natriumhydrid werden unter N_2-Atmosphäre mit Petrolether 30/50 gewaschen und in 2 ml abs. Acetonitril suspendiert. 5 g (0.027 mol) Phenylsulfonylacetonitril (5a), gelöst in 10 ml Acetonitril, werden langsam in die Suspension getropft. Bis zur vollständigen Reaktion des Natriumhydrids wird gerührt und dann tropfenweise 2.41 g (0.027 mol) α-Chloracrylnitril (59) zugegeben. Dabei tritt starke Selbsterwärmung ein. Bei 60°C wird 2-3 Stunden nachgerührt. Nach der Aufarbeitung mit Wasser und Ether wird getrocknet und der Ether abrotiert.

Das Produkt ist farblos, kristallin und kann aus Alkohol umkristallisiert werden.

Schmp.: 115°C (aus Ethanol) Ausbeute: 5.1 g (80%)

IR-Spektrum

IR (KBr): 3115 (CH ring), 3080 (arCH), 3020 (arCH), 2257 (CN),

2248 (CN), 1580 (arCC), 1448 (CH_2), 1331 (SO_2), 1145 cm^{-1} (SO_2).

NMR-Spektren

^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ = 8.04-7.56 (m; 5H, Aromat), 2.84 (d, J= 9.39 Hz; 1H, CH), 2.76 (d, J= 9.39 Hz; 1H, CH), 2.35 (d, J= 6.46 Hz; 1H, CH), 2.25 (d, J= 6.46 Hz; 1H, CH), 2.17 (d, J= 6.46 Hz; 1H, CH), 2.07 ppm (d, J= 6.46 Hz; 1H, CH); Abbildung 18 Seite 89.

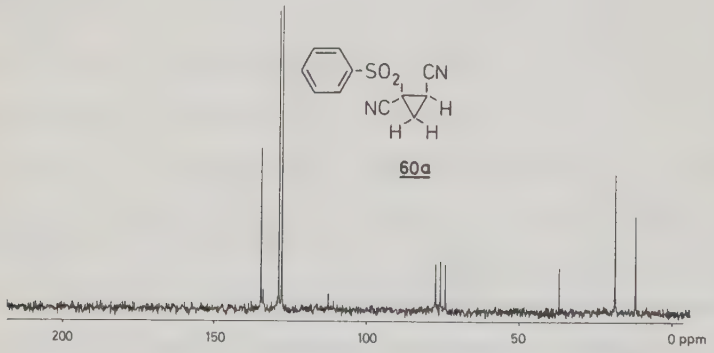


Abbildung 35 ^{13}C-NMR-Spektrum von 60a in $CDCl_3$.

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 135.99 (C-4 ar), 135.31 (C-1 ar), 130.14 (C-2 ar), 129.11 (C-3 ar), 113.80 (CN), 38.31 (C), 19.99 (CH_2), 13.22 ppm (CH).

Massenspektrum

MS (70eV): m/e= 232 (M^+, 7%), 207 (2), 142 (5), 141 (53), 125 (3), 97 (3), 77 (100), 51 (34), 44 (7).

Elementaranalyse

$C_{11}H_8N_2O_2S$ (232.26)

Ber.	C 56.88	H 3.47	N 12.06	S 13.80
Gef.	C 57.09	H 3.49	N 12.18	S 13.92

8.16 1,2-Dicyan-3,3-dimethyl-1-phenylsulfonyl-cyclopropan (60b)

2 g (0.011 mol) Phenylsulfonylacetonitril (5a) werden in 15 ml abs. THF gelöst und auf -70°C gekühlt. Über eine Spritze werden 6.5 ml (0.012 mol) n-BuLi langsam zugetopft. Es wird 15 Minuten gerührt und anschließend 2.44 g (0.011 mol) 3-Methyl-2-phenylsulfonyl-buten-2-säurenitril (27) zugegeben. Nach 30 Minuten läßt man auf Raumtemperatur erwärmen und rührt 1/2 Stunde nach. Die Aufarbeitung erfolgt mit Wasser und Ether.

Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule mit Chloroform als Elutionsmittel gereinigt. In späten Fraktionen konnte das Produkt mittels Gaschromatographie nachgewiesen werden. Die relevanten Fraktionen wurden gesammelt, eingeengt und über präparative Dünnschicht gereinigt ($CHCl_3$).

Das Cyclopropanderivat 60b konnte in Spuren isoliert werden.

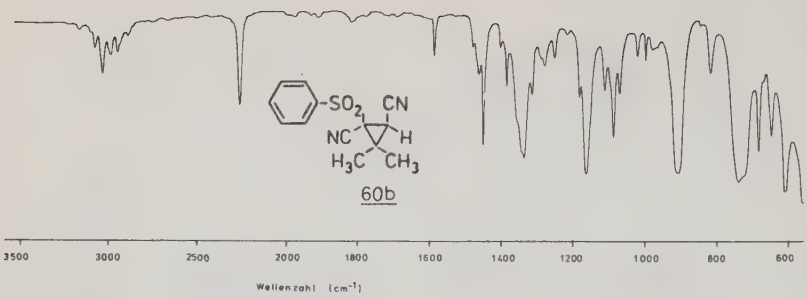


Abbildung 36 IR-Spektrum von 60b.

IR-Spektrum

IR ($CDCl_3$): 3100 (CH ring), 3080 (arCH), 3030 (CH), 2980 und 2940 (CH), 2260 (CN), 1588 (arCC), 1450 (CH_3), 1340 (SO_2), 1165 (SO_2), 1025 cm^{-1} (CH ring).

NMR-Spektrum

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 8.10-7.60 (m; 5H, Aromat), 2.95 (s; 1H, CH), 1.71 (s; 3H, CH_3), 1.55 ppm (s; 3H, CH_3).

Massenspektrum

MS (70eV): m/e= 260 (M^+, 7%), 167 (3), 141 (29), 125 (11), 119 (27), 92 (11), 78 (29), 77 (100); Abbildung 23 Seite 105.

8.17 2-Cyan-3-methyl-2-phenylsulfonyl-cyclopropan-1-carbonsäureethylester (36a)

1.7 g (0.056 mol, 80%) Natriumhydrid werden in 2 ml DMF suspendiert und 10 g (0.055 mol) Phenylsulfonylacetonitril (5a) in 50 ml DMF zugetropft. Nach vollständiger Anionenbildung tropft man 10.6 g (0.055 mol) 2-Brom-3-methylacrylsäureethylester (61a) (cis-trans-Gemisch) zu und rührt 4 Stunden bei Raumtemperatur. Mit Wasser und Ether wird aufgearbeitet, die getrockneten Etherphasen eingeengt und das ölige Rohprodukt über eine Kieselgelsäule mit Chloroform gereinigt.

Schmp.: 72-84°C (Isomerengemisch) Ausbeute: 10.4 g (65%)

IR-Spektrum

IR (KBr): 3080 (CH ring), 3060 (arCH), 2980 und 2940 (CH), 2242 (CN), 1732 (CO), 1580 (arCC), 1450 (CH_2), 1330 (SO_2), 1155 cm^{-1} (SO_2).

NMR-Spektren

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 8.04-7.49 (m; 5H, Aromat), 4.18 (q, J= 7.04 Hz; 2H, CH_2), 4.14 (q; J= 7.04 Hz; 2H, CH_2), 2.94 (d, J= 8.21 Hz; 1H, CH), 2.90 (d, J= 8.21 Hz; 1H, CH), 2.56 (m, J= 6.45 Hz; 1H, CH) verbreitert, 2.44 (m, J= 6.45 Hz; 1H, CH) , 1.57 (d, J= 6.45 Hz; 3H, CH_3), 1.40 (d, J= 6.45 Hz; 3H, CH_3), 1,24 (t, J= 7.04 Hz; 3H, CH_3), 1.23 ppm (t, J= 7.04 Hz; 3H, CH_3); Abbildung 20 Seite 93.

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 164.42 (CO), 136.22 (C-1 ar), 134.91 (C-4 ar), 129.46 (C-3 ar), 128.61 (C-2 ar), 111.44 (CN), 62.16 (CH_2), 61.88 (CH_2), 43.92 (C), 38.34 (CH), 33.29 (CH), 30.90 (CH), 26.35 (CH), 13.73 (CH_3), 10.10 (CH_3), 8.68 ppm (CH_3).

Massenspektrum

MS (70eV): m/e= 294 (M^++1, 2%), 293 (M^+, 9%), 248 (13), 247 (7), 22 (6), 221 (17), 220 (100), 152 (44), 141 (35), 125 (39), 124 (50), 106 (13), 96 (8), 78 (33), 77 (100), 73 (23), 51 (37); Abbildung 19 Seite 92.

Elementaranalyse

$C_{14}H_{15}NO_4S$ (293.34)

Ber.	C 57.33	H 5.15	N 4.78	S 10.93
Gef.	C 57.41	H 5.26	N 4.77	S 10.75

8.18 2-Cyan-3,3-dimethyl-2-phenylsulfonyl-cyclopropan-1-carbonsäureethylester (36b))

1.65 g (0.055 mol) Natriumhydrid werden vom Paraffin befreit und mit 5 ml abs. THF aufgeschlemmt. Dann werden 10 g (0.055 mol) Phenylsulfonylacetonitril (5a), gelöst in 50 ml abs. THF, zugetropft. Nach abgeschlossener H_2-Entwicklung wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann werden langsam 11.36 g (0.055 mol) 2-Brom-3,3-dimethylacrylsäureethylester (61b) zugetropft. Die Reaktion wird unter N_2-Atmossphäre durchgeführt.

Die Reaktionslösung wird 22 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die erkaltete Reaktionslösung wird auf Eiswasser gegossen und mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das kristalline Rohprodukt wird aus Isopropanol umkristallisiert.

Schmp.: 92°C (aus Isopropanol) Ausbeute: 9 g (52%)

IR-Spektrum

IR (KBr): 3065 (CH ring), 3040 (arCH), 3000 (CH), 2255 (CN), 1740 (CO), 1590 (arCC), 1455 (CH_3), 1420 (CH_2), 1396 (CH_3), 1340 (SO_2), 1205 (SO_2), 1040 cm^{-1} (CC ring).

NMR-Spektren

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 8.04-7.38 (m; 5H, Aromat), 4.18 (q, J=7.2 Hz; 2H, CH_2), 3.01 (s; 1H, CH ring), 1.68 (s; 3H, CH_3), 1.47 (s; 3H, CH_3), 1.24 ppm (t, J=7.2 Hz; 3H, CH_3).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 164.98 (CO), 137.07 (C-1 ar), 132.75 (C-4 ar), 131.62 und 131.11 (C-3 ar), 126.67 und 127.18 (C-2 ar), 112.97 (CN), 62.09 (CH_2), 37.91 (C-1 ring), 48.20 (C-2 ring), 37.06 (C-3 ring), 20.05 (CH_3), 14.01 ppm (CH_3); Abbildung 21 Seite 95.

Massenspektrum

MS (70 eV): m/e= 307 (M^+, 0,3%), 262 (10), 261 (20), 235 (25),

234 (20), 166 (100), 154 (10), 143 (40), 141 (27), 138 (86), 125 (88), 110 (13), 94 (67), 92 (43), 78 (31), 77 (92), 66 (29), 51 (38).

Elementaranalyse

$C_{15}H_{17}NO_4S$ (307.36)

Ber.	C 58.65	H 5.57	N 4.56	S 10.43
Gef.	C 58.90	H 5.69	N 4.64	S 10.56

8.19 2-Cyan-3,3-dimethyl-cyclopropan-1-carbonsäuremethylester (26a)

0.21 g (0.68 mmol) 2-Cyan-3,3-dimethyl-2-phenylsulfonyl-cyclopropan-1-carbonsäureethylester (36b) werden zusammen mit 0.755 g (4.24 mmol) Dinatriumhydrogenphosphat (x 2 Wasser) in 5 ml abs. Methanol suspendiert und auf -40°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 1.5 g 6% Natrium-Amalgam zugegeben. Langsam läßt man erwärmen und rührt weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird vom Quecksilber dekantiert und die Reaktionslösung mit einer gesättigten Kochsalzlösung behandelt. Nach Etherextraktion werden die gesammelten org. Phasen über $MgSO_4$ getrocknet. Im Vakuum engt man ein und kristallisiert das Produkt aus Isopropanol um.

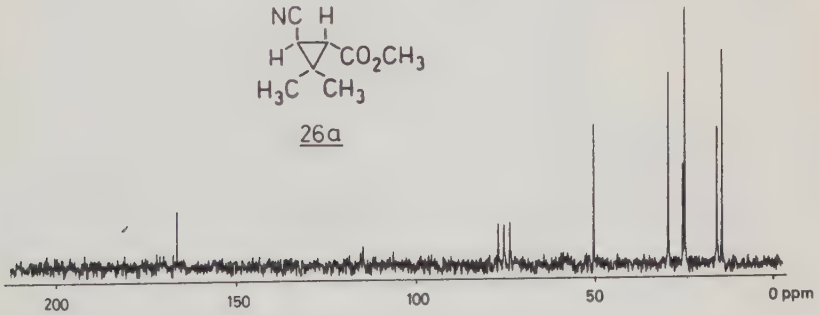
Beim Einsatz von Ethanol bleibt der Ethylester erhalten.
Schmp.: 58 °C (aus Isopropanol) Ausbeute: 0.108 g (98%)

IR-Spektrum

IR (KBr): 3030 (CH ring), 2960 (CH), 2242 (CN), 1735 (CO), 1438 (CH_3), 1410 (CH_3), 1195-1180 cm^{-1} (CH_3).

NMR-Spektren

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 3.73 (s; 3H, CH_3), 1.93 (d, J= 8.2 Hz; 1H, CH), 1.71 (d, J= 8.2 Hz; 1H, CH), 1.42 (s; 3H, CH_3), 1.25 ppm (s; 3H, CH_3); Abbildung 24 Seite 108.



26a

Abbildung 37 ^{13}C-NMR-Spektrum von 26a in $CDCl_3$.

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 167.99 (CO), 116.44 (CN), 51.99 (CH_3), 31.02 (CH), 26.98 (C), 26.41 (CH), 17.49 (CH_3), 16.01 ppm (CH_3).

Massenspektrum

MS (70eV): m/e= 154 (M^++1, 2%), 153 (M^+, 2%), 138 (10), 122 (54), 108 (47), 94 (100), 80 (31), 68 (48), 59 (57), 41 (31), 39 (28), 15 (34).

Elementaranalyse

$C_8H_{11}NO_2$ (153.18)

Ber.	C 62.72	H 7.24	N 9.14
Gef.	C 62.51	H 7.30	N 9.23

9. Literatur

1) T. Gramstad und R.N. Haszeldine, J.Chem.Soc. 1957, 4069.
P.J. Stang, Z. Rappoport, M. Hanack und L.R. Subramanian, Vinyl Cations, Academic Press, New York 1979.
F.G. Bordwell, J.Am.Chem.Soc. 97, 7160 (1975).

2) D.R. Marshall, P.J. Thomas und Ch.J.M. Stirling, J.Chem. Soc.Perkin II, 1977, 1898.
P.J. Thomas und Ch.J.M. Stirling, J.Chem.Soc.Perkin II, 1977, 1909.

3) W.E. Moffitt, Proc.Roy.Soc. (London) A 200, 409 (1950).

4) H.H. Jaffe, J.Phys.Chem. 58, 185 (1954).

5) Ph.D. Magnus, Tetrahedron, 33, 2019 (1977).

6) D.P. Craig, A. Maccoli, R.S. Nyholm, L.E. Orgel und L.E. Shutton, J.Chem.Soc. 1954, 332.
D.P.Craig und E.A. Magnusson, J.Chem.Soc. 1956, 4895.

7) G. Cilento, Chem.Rev. 60, 147 (1960).

8) W.E. Truce und S. Oae (Editor), Organic Chemistry of Sulfur, Plenum Press New York, London, 1977, S. 528.

9) A. Kühnle, Dissertation, Tübingen 1980, 65.

10) K. Schank, F. Schroeder und A. Weber, Liebigs Ann.Chem. 1973, 553-559.

11) a D.J. Cram, W.D. Nielson und B. Rickborn, J.Am.Chem.Soc. 82, 6413 (1960).
b D.J. Cram in A.T. Blomquist (Editor), Organic Chemistry Vol.4, Academic Press, New York, London 1965, S.107 ff.

12) C.M. Suter, The Organic Chemistry of Sulfur, J. Wiley & Sons New York 1948, S.658.

13) A. Schöberl und A. Wagner in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Band IX, S. 223, Thieme Verlag, Stuttgart 1955.

14) G. Olah (Editor), Friedel Crafts and Related Reactions, Vol 3 part 2, Interscience Publishers, New York 1964, S. 1319-54.

15) P. Oseley, M.W. Partridge, T.D Robson und W. F Short, J.Chem.Soc. 1946, 763.

16) J.S. Meek und J.S. Fowler, J.Org.Chem. 33, 3422 (1968).

17) A.H. Wragg, J.S. Fadyen und T.S. Stevens, J.Chem.Soc. 1958, 3603.

18) O. Achmatowicz und J. Michalski, Roczniki Chem. 30, 243 (1956); Chem. Abstr. 51, 1064 (1957).

19) W. Reppe et al., Liebigs Ann. Chem. 601, 81 (1956).

20) W.E. Truce und E. Wellish, J.Am.Chem.Soc. 74, 5177 (1952).

21) L.F. Cason und C.C. Wanzer, J.Am.Chem.Soc. 73, 142 (1951).

22) D.I. Aleksiev, J.Org.Chem. USSR 11, 206, 900 (1975); übersetzt aus Zh.Org.Khim. 11, 211, 908 (1975).

23) H. Bredereck und E. Bäder, Chem. Ber. 87, 129 (1954).

24) H. Gilman, N.J. Beaber und C.H. Myers, J.Am.Chem.Soc. 47, 2047 (1925).

25) Y. Shirota, T Nagai und N. Tokura, Tetrahedron 25, 3193 (1969).

26) K. Naumann, Chemie der synthetischen Pyrethroid-Insektizide, in R. Wegler, " Chemie der Pflanzen- und Schädlingsbekämpfungsmittel " Band 7, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1981

27) H. Staudinger und L. Ruzicka, Hel.Chim.Acta 7, 177, 201, 212, 236, 245, 448, (1948).

28) H. Staudinger, O. Muntwyler, L. Ruzicka und S. Seibt, Hel.Chim.Acta 7, 390 (1924).

29) F.B. La Forge und W.F. Barthel, J. Org.Chem. 9, 242 (1944).

30) F.B. La Forge, J.Org.Chem. 10, 106, 114, 222 (1945).
F.B. La Forge, J.Org.Chem. 12, 199 (1947).

31) P.J. Godin, J.Chem.Soc. (c) 1966, 322.

32) J.E. Casida, Pyrethrum, The Natural Insectizide, Academic Press New York, London 1973

33) Roussel-Uclaf (J.Martel), D.P. 1 289 049, (26.5.1969).

34) Th. Stoll, Dissertation, Tübingen 1982.
Bayer AG (M. Hanack, Th. Stoll), D.P. 29 26 671.5 (3.8.1979).

35) A. Krüger, Dissertation, Tübingen 1984.

36) M. Elliott und N.F. Janes, Chem. Soc. Rev. 7, 475 (1978).

37) A. Krief und M.J. Devos, Tetrahedron Letters 1979, 1891.
A. Krief, M.J. Devos, L. Hevesi und P. Bayet, Tetrahedron Letters 1976, 3911.

38) A.A. Liebman, D.H. Malarek, A.M. Dorsky und H.H. Kaegi, J.Het.Chim. 11, 1105 (1975).
J.Martel, Offen. D.E. 3 138 063 A1; 24.9.1981.

39) D. Arlt, M. Jautelat und R. Lantzsch, Angew. Chem. 1981, 724.
Bayer AG (D. Arlt), Ger.Offen. D.E. 3 111 849; 14.10.1982.

40) M. Hirthammer, Diplomarbeit, Tübingen 1981.

41) K. Kondo, E. Saito und D. Tunemoto, Tetrahedron Letters 1975, 2275.

42) H. Meerwein in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Band 6/3, S. 97, Thieme Verlag, Stuttgart 1965.

43) F. Arndt und C. Martius, Liebigs Ann.Chem. 499, 287 (1932).

44) Otto Bayer in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Band 7/1, S.299, Thieme Verlag Stuttgart 1954.

45) Bayer AG (F. Maurer), D.O.S. 29 27 133, (5.7.1979).

46) R. Dijkstra und H.J. Baker, Rec.Trav.Chim. Pays-Bas 73, 569 (1954).

47) J. Tröger und W. Hille, J.Prakt.Chem. 71, 225 (1905).

48) G. Beck und D. Günther, Chem. Ber. 106, 2781 (1973).

49) J. Tröger und W. Hille, J.Prakt.Chem. 71, 323 (1905).

50) H. von Pechmann, Chem. Ber. 33, 3324 (1902).

51) L.N. Andreeva et al., Zh.Org.Khim. 17, 2017 (1981).

52) Bayer AG (F. Maurer), D.O.S. 29 23 777, (12.6.1979).

53) H.C. Brown, Hydroboration, W.A. Benjamin, Inc., New York 1962, S. 239.

54) R. Otto und W. Otto, J.Prakt.Chem. 36, 431 (1887).

55) Michael und Comey, J.Am.Chem.Soc. 5, 116 (1883).

56) A. Krüger, Diplomarbeit, Tübingen 1980, 41.

57) P. Krishman, S. Sundaram und N. Venkatasubramanian, Phosphorus and Sulfur 1979, Band 7 S. 28.

58) Ch.J. Pouchert und J.R. Campbell, The Aldrich Libary of NMR Spectra, Volume II, 62B.

59) C. Piccini-Leopardi, O. Fabre, D. Zimmermann, J. Reisse, F. Cornea und C. Fulia, Organic Magnetic Resonance 1976, Vol. 8, S. 536.

60) A.J. Gordon und R.A. Ford, " The Chemist's Companion ", J. Wiley & Sons New York, London, Sydney, Toronto 1972, S. 109.

61) W.M. Ziegler und R. Connor, J.Am.Chem.Soc. 62, 2597 (1940).

62) E.P. Kohler und T.W. Brown, J.Am.Chem.Soc. 55, 4299 (1933).

63) E.P. Kohler und H. Tishler, J.Am.Chem.Soc. 57, 218 (1935).

64) S.H. Babcock, F.I. Nakamura und R.C. Fuson, J.Am.Chem.Soc. 54, 4407 (1932).

65) G.I. Levi und A.A. Nalandin, Bull.Acad.Sci.USSR, Div.Chem.Sci. 1960, 149.

66) A. Freund, Monatsh. Chem. 3, 625 (1882).

67) G. Gustavson, J.Prakt.Chem. (2) 36, 300 (1887); ibid 58, 548 (1948); ibid 59, 302 (1899).

68) J. Scheiber und F. Meisel, Chem. Ber. 48, 238 (1915).

69) Bayer AG (H. Hoffmann und F. Maurer), D.O.S. 29 23 778, (12.6.1979).

70) L.L. McCoy, J.Org.Chem. 25, 2078 (1960).
L.L. McCoy und W. Nachtigall, J.Org.Chem. 27, 4312 (1962)
L.L. McCoy, J.Am.Chem.Soc. 80, 6568 (1958).
L.L. McCoy, J.Am.Chem.Soc. 84, 2246 (1962).

71) R. Fraisse und M. Guitard, Bull.Soc.Chim. de France 1960, 418.

72) A.R. Martin, S.K. Mallick und J.F. Caputo, J.Org.Chem. 39, 1810 (1974).

73) F. Jones, Org.React. 15, 204-599 (1967).

74) D.E. O'Conners und W.I. Lyness, J.Am.Chem.Soc. 85, 3044 (1963); ibid 86, 3840 (1964).

75) St. McDowell und C.J.M. Stirling, J.Chem.Soc. (B) 1967, 351.

76) H.J. Baker, J. Strating und J. Drenth, Rec.Trav.Chim. 70, 377 (1951).

77) B.M. Trost und Th. Verhoeven, Tetrahedron Letters 1978, 2275.

B.M. Trost , L. Weber, P. Strege,. Fullerton und Th. Dietsche, J.Am.Chem.Soc. 1978, 3426.

78) M. Julia und P. Ward, Bull.Soc.Chim. de France 1973, 3065.

79) R. Grimm und W.A. Bonner, J.Org.Chem. 32, 3470 (1967)

80) M. Shimiakin und D. Trachtenberg, Compt. Rend.(Dohl.) Acad. Sci. URSS, 24, 763 (1939).

81) A.R. Martin, S.K. Mallick und J.F. Caputo, J.Org.Chem.39, 1808 (1974).

J.H. Babler und B.J. Invergo, Tetrahedron Letters 29, 2743 (1981).

H. Moureau und P. Chovin, Bull.Soc.Chim. de France, 1953, 586.

82) A.C. Cope und E.M. Hancock, J.Am.Chem.Soc. 60, 2644 (1938).

83) L.F. Fieser und M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons Inc., New York, London, Sydney 1967, S.1030.

Lebenslauf

Michael Hirthammer, geboren am 9.Juli 1956 in Düsseldorf als Sohn des Oberingenieurs Josef Hirthammer und seiner Ehefrau Margaretha, geb. Jakobs.

1962 - 1966	Don-Bosco-Grundschule in Düsseldorf.
1966 - 1972	Staatl. Görres-Gymnasium in Düsseldorf.
1972 - 1975	Städt. Max-Planck-Gymnasium in Düsseldorf, Reifezeugnis vom 4.Juni 1975.
Juli 1975	Bundeswehr in Büdel/Holland.
1975 - 1978	Studium der Chemie an der Universität zu Köln, Vordiplomzeugnis vom 7.Juni 1978.
1978 - 1981	Studium der Chemie in Tübingen mit Abschluß Diplom. Diplomarbeit in Chemie unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. M. Hanack mit dem Thema: "Synthese reaktiver Sulfone".
3.Juni 1981	Diplomzeugnis in Chemie.
1981 - 1984	Anfertigung der vorliegenden Arbeit unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. M. Hanack am Institut für Organische Chemie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen.

Meine akademischen Lehrer waren die Professoren und Dozenten:

Baudler, Bayer, Brentano von, Budzikiewicz, Gauglitz, Günther, Häfelinger, Hagenmaier, Hanack, Hoffmann, Hohlneicher, Hummel, Ilgenfritz, Jung, Kemmler-Sack, Kunze, Lindner, Lorenz, Meier, Oberhammer, Oelkrug, Pausewang, Rieker, Rundel, Schneider, Schuster, Seelig, Stegmann, Strähle, Suhr, Voelter, Vogel, Woermann, Zeil, Zeller.

ifo druck
laubanger 15
8600 bamberg
tel.: 0951/6 4321